

UNIVERSITÉ DE PARIS VII

FACULTÉ DE MÉDECINE NÉCKER-ENFANTS MALADES

Année 1971

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

Marie Charles RAUX née Eurin
née le 10.9.1940 à Boisguillaume .76.

INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

Etude de l'A.C.T.H plasmatique
dans le syndrome de Cushing

...

Président: Monsieur MOZZICONACCI Pr

UNIVERSITÉ DE PARIS VII

FACULTÉ DE MÉDECINE NÉCKER-ENFANTS MALADES

Année 1971

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

Marie Charles RAUX née Eurin
née le 10.9.1940 à Boisguillaume .76.

INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

Etude de l'A.C.T.H plasmatique
dans le syndrome de Cushing

* * *

Président : Monsieur MOZZICONACCI Pr



A mon père,

à mes beaux-parents,

à mon mari,

en témoignage de mon affection.

A ma mère,

en témoignage de mon souvenir ému.

A Monsieur le Professeur P. MOZZICONACCI,
qui, après m'avoir prodigué son enseignement a bien
voulu accepter la présidence de cette thèse.

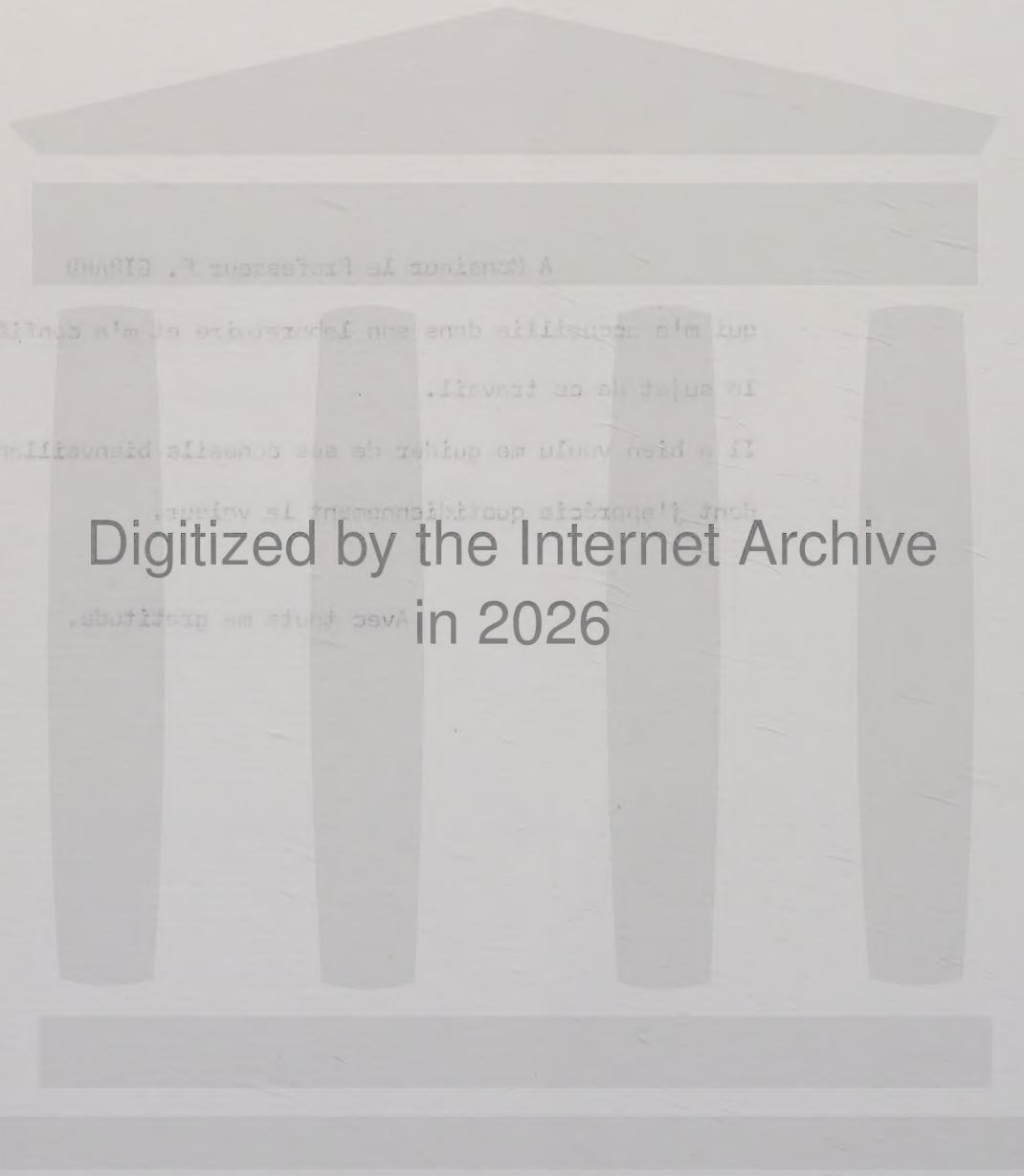
Avec ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur F. GIRARD

qui m'a accueillie dans son laboratoire et m'a confié
le sujet de ce travail.

Il a bien voulu me guider de ses conseils bienveillants
dont j'apprécie quotidiennement la valeur.

Avec toute ma gratitude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556020_0022

- Aux Docteurs BINOUX, GOURMELEN-COMBOURIEU,
PHAM-HUU-TRUNG.

Avec mes remerciements pour les conseils qu'ils
m'ont apportés.

- A Madame BEUZART, avec mes remerciements pour son
aide précieuse.

Je remercie vivement

- Madame BOGYO, Mesdemoiselles LEBRUN, MAREC, SEVAUX,
pour leur généreuse collaboration.

A mes Maîtres d'externat :

- Monsieur le Professeur L. LEGER
- Monsieur le Professeur P. DEPARIS
- Monsieur le Professeur Agrégé D.ALAGILLE
- Monsieur le Professeur Cl. LAROCHE
- Monsieur le Professeur R. LAPLANE.

A mes Maîtres d'internat :

- Monsieur le Professeur Agrégé A. HERRAULT
- Monsieur le Docteur J. SALET
- Monsieur le Professeur Agrégé Ch. BACH
- Monsieur le Professeur P. MOZZICONACCI
- Monsieur le Professeur Agrégé P. CANLORBE
- Monsieur le Professeur F. GIRARD
- Monsieur le Professeur R. LAPLANE
- Monsieur le Professeur Agrégé J.C. SAVOIE

Avec toute ma reconnaissance.

P L A N

	<u>Pages</u>
- <u>INTRODUCTION</u>	
- <u>DEFINITIONS - ETIOLOGIES</u>	3
I - Syndrome de Cushing	
II - Etiologies :	
1) Maladie de Cushing	
2) Autres étiologies :	
- Sécrétion ectopique d'ACTH	
- Tumeurs surrénaliennes	
- Micropolyadénomatoses	
- <u>REGULATION NORMALE DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-SURRENALIEN</u>	5
1) Actions de l'ACTH	5
- Action trophique sur le cortex surrénal	
- Action sur la stéroïdogénèse	
2) Mécanismes de contrôle de la sécrétion surrénale	5
- Taux du cortisol circulant	
- Variations circadiennes	
- Rôle du stress	
3) Points particuliers	7
- Rôle de l'hypothalamus	
- Différents niveaux de régulation	
- Problèmes posés par l'exploration du système :	
Couple "ACTH-Cortisol"	
- <u>METHODES D'ETUDE</u>	9
- DOSAGES	
- Activité corticotrope plasmatique	9
- Commentaires	
- Cortisol plasmatique	12
- <u>MESURES DE L'ACTIVITE CORTICOTROPE SPONTANEE</u>	12
- <u>EPREUVES DYNAMIQUES</u>	13
- Freination par la Déxaméthasone	

	<u>Pages</u>
- Epreuve de stimulation par la Métopirone	
- Résultats chez les sujets normaux	
- Commentaires : résultats de la littérature	
- Epreuve de la lysine-vasopressine	
- Résultats chez les sujets normaux	
- Commentaires	
- Résultats de la littérature	
- Mécanisme d'action de la LVP	
- METHODES STATISTIQUES	16
- <u>REPARTITION DES MALADES</u>	17
- 106 malades	
- 72 maladies de Cushing	
- 10 tumeurs surrénales	
- 12 sécrétions ectopiques d'ACTH	
- 13 micropolyadénomatoses	
- <u>RESULTATS</u>	18
I - <u>ETUDE DE L'ACTIVITE CORTICOTROPE PLASMATIQUE ET DE SA REGULATION DANS LE SYNDROME DE CUSHING AVANT TRAITEMENT</u>	18
- en présence de l'hypercorticisme	
A) Sujets étudiés	18
B) Maladies de Cushing avant traitement	
1) Sujets étudiés	18
2) Valeurs de base. de l'ACTH et du cortisol plasmatique	19
3) Variations nycthémérales	20
4) Epreuves à la métopirone	20
5) Freination par la dexaméthasone	20
6) Epreuves à la lysine-vasopressine	21
7) Commentaires - Revue de la littérature	22
a) <u>Maladie de Cushing avant surrénalectomie, sans signes de tumeur hypophysaire : ACTH plasmatique = troubles de sa régulation.</u>	22
- Dosage de l'ACTH plasmatique dans la maladie de Cushing.	
- Nature de l'ACTH	
- Hyperplasie surrénalienne	
- Troubles du rythme circadien	
- Troubles de la rétrorégulation	
- Réponses au stress.	

	<u>Pages</u>
b) <u>Maladies de Cushing avec tumeur hypophysaire avant surrénalectomie</u>	25
c) <u>Conclusions</u>	25
C) <u>Syndromes de Cushing liés à leur sécrétion ectopique d'ACTH</u>	26
- Sujets étudiés	
- Taux de base de l'ACTH et du cortisol plasmatiques	
- Epreuves dynamiques	
- Dosages de l'ACTH dans les extraits de tumeur	
- Cas particulier d'un dysembriome médiastinal	
- Commentaires - données de la littérature.	
D) <u>Tumeurs surrénales</u>	28
- Sujets étudiés	
- Taux de base	
- Variations nycthémérales	
- Epreuves dynamiques	
- Commentaires.	
E) <u>Micropolyadénomatoses</u>	30
- Taux de base	
- Epreuves dynamiques	
- Commentaires	
II - <u>ETUDE DE L'ACTIVITE CORTICOTROPE PLASMATIQUE ET DE SA REGULATION DANS LA MALADIE DE CUSHING ET LA POLYMICROADENOMATOSES APRES ACTION THERAPEUTIQUE SUR L'HYPERCORTICISME</u>	31
A) Sujets étudiés	31
B) Maladies de Cushing après surrénalectomie sans signes de tumeur hypophysaire.	
1) Sujets étudiés	31
2) Condition des prélèvements	32
3) Taux de base après surrénalectomie	32
4) Epreuves à la dexaméthasone	34
5) Epreuves à la lysine-vasopressine	34
C) Micropolyadénomatose après surrénalectomie	35
1) Sujets étudiés	
2) Taux de base	
3) Epreuves à la lysine-vasopressine	

D) Tumeurs hypophysaires après surrénalectomie	36
1) Sujets étudiés	
2) Taux de base	
3) Variations nycthémérales	
4) Epreuves à la dexaméthasone	
5) Epreuves à la lysine-vasopressine	
6) Etudes pratiquées avant l'apparition de signes de tumeur hypophysaire.	
E) Commentaires	37
1) Taux de base de l'ACTH plasmatique	
a) Maladies de Cushing après surrénalectomie	
b) Problème des micropolyadénomatoses	
c) Tumeurs hypophysaires après surrénalectomie	
2) Freination par les glucocorticoïdes	38
3) Epreuves à la LVP	39
III - <u>ETUDES PARTICULIERES</u>	40
A - Evolution des troubles après hypophysectomie ou cobaltothérapie hypophysaire.	40
1) Après traitement appliqués en l'absence de signes cliniques de tumeur hypophysaire..	
2) Après traitement des tumeurs hypophysaires.	
B - Evolution générale de la maladie de Cushing	42
IV - <u>TUMEURS SURRENALES APRES SURRENALECTOMIE</u>	43
- Sujets	
- Commentaires	
- <u>CONCLUSIONS</u>	

ABREVIATIONS UTILISEES

- ACTH	Adrénocorticotropin-Hormone
- AMP	Adénosine monophosphate
- B	Corticostérone (pregna 4ène - 11 21 diol - 3-20 dione)
- CRF	Corticotropin Releasing Factor
- Ecart max.	Plage de variation = valeurs extrêmes
- DNA	Acide Désoxyribonucléique
- DXM	Déxaméthasone
- E.S	Erreur Standard = écart type de la moyenne
- D.S	Déviation standard = écart type
- F	Cortisol (pregna 4ène - 11 17 21-triol - 3-20 dione).
- LVP	Lysine-8-Vasopressine
- mU	Milli-Unité
- µg	Microgramme - (10 ⁻⁶ gramme)
- ng	Nanogramme - (10 ⁻⁹ gramme)
- pg	Picogramme - (10 ⁻¹² gramme)
- ND	Non Détectable
- Op'DDD	Ortho-para-prime-Dichloro-Diphényl-Dichloréthane
- SU	Métopirone (SU 4885)
- 17 OHCS	17 Hydroxy-cortico-stéroïdes
- 17 CS	17 Céto-stéroïdes.

oooOooo

INTRODUCTION

Depuis la mise au point de dosages biologiques de l'ACTH plasmatique on s'est efforcé d'étudier cette hormone dans le syndrome de Cushing. Les résultats de ces dosages sont en effet d'un intérêt important en ce qui concerne le diagnostic, le pronostic et l'étude physiopathologique.

Le but de ce travail a été de rassembler les dosages d'ACTH plasmatique pratiqués dans les conditions basales et au cours d'épreuves dynamiques visant à explorer l'axe hypothalamo-hypophyse-surrénalien chez 106 malades atteints de syndrome de Cushing et de tenter de préciser la physiopathologie des différentes étiologies de ce syndrome.

Depuis la 1ère observation rapportée en 1912 par CUSHING (54) et la publication par ce même auteur en 1932 (55-56) de 16 observations comportant 8 adénomes hypophysaires, les interprétations physiopathologiques du syndrome de Cushing ont évolué en plusieurs phases :

- CUSHING avait attribué l'ensemble des troubles du syndrome à l'anomalie hypophysaire observée.
- Dans une seconde période, la responsabilité de l'hypercorticisme dans le syndrome de Cushing est mise en premier plan.
- ANDERSON, 1938 (6) observe que le plasma de malades atteints de syndrome de Cushing prolonge la vie des rats hypophysectomisés.
- 1942 : ALBRIGHT (4) attribue le syndrome à une augmentation de l'excrétion du 11 desoxy-cortisol.
- 1953 : ROMANOFF (207) établit que le cortisol est le glucocorticoïde principal chez l'homme.
- 1950 : PORTER et SILBER (198) mettent au point une réaction colorimétrique susceptible de doser les 17-21 dihydroxy -20 kéto stéroïdes.
- 1952 : NELSON (174) met en évidence une élévation de la concentration plasmatique des 17 hydroxycorticostéroïdes chez les sujets présentant les anomalies cliniques du syndrome.

Pendant cette période, certains auteurs (119-191) envisagent la possibilité d'une étiologie uniquement surrénalienne du syndrome de Cushing, considérant les anomalies hypophysaires comme contingentes.

La constatation de modifications hypophysaires par CROOKE au cours d'hypercorticisme d'origine variée contribue à établir la confusion (51)

A partir de 1950, la surrénalectomie totale devient possible grâce à l'introduction thérapeutique de la cortisone.

La cellule de CROOKE va pouvoir être interprétée comme un épiphénomène, puisqu'on la retrouve dans différentes affections traitées par la cortisone.

La description par NELSON de ~~tumeurs~~ hypophysaires développées après surrénalectomie pour maladie de Cushing remet en cause l'étiologie hypothalamo-hypophysaire (176).

En fait, la meilleure connaissance des mécanismes de régulation hypothalamo-hypophyso-surrénalienne, le développement des méthodes de dosages hormonaux, la mise au point des explorations dynamiques, vont permettre de démembrer les différentes étiologies du syndrome de Cushing (143-161-201).

oooOooo

DEFINITIONS ET ETIOLOGIES

I - Le syndrome de Cushing résulte d'une sécrétion excessive de corticostéroïdes, en particulier du cortisol (143-161).

Les 17 hydroxycorticoïdes plasmatiques ou urinaires ne sont cependant pas toujours retrouvés aux taux élevés attendus mais des méthodes plus fines d'exploration permettent dans tous les cas d'affirmer l'hypercorticisme.

La mesure du taux de sécrétion du cortisol par dilution isotopique (15-47) montre régulièrement une augmentation du taux de sécrétion (203-236-257).

Le cortisol libre, non glycuco conjugué urinaire est retrouvé à des taux élevés (160-208-236-251).

La proportion de cortisol libre plasmatique, non lié à la transcortine est également élevée (65), alors que le taux de transcortine est habituellement normal (34-231) voire diminué (34-125) contrairement à ce qui s'observe pendant la grossesse ou l'oestrogéno-thérapie (212).

II - La production exagérée de glycocorticoïdes relève de différentes étiologies

1) La terminologie de "Maladie de Cushing" est réservée à l'hyperplasie bilatérale diffuse des surrénales secondaire à une sécrétion anormale d'hormone corticotrope par l'hypophyse :

Dans certains cas l'anomalie hypophysaire peut trouver un substratum anatomique dans la présence d'un micro-adénome sans symptomatologie clinique tumorale (73-158-201-209) découvert à l'autopsie ou au cours d'une hypophysectomie de principe (200).

La basophilie constitue l'affinité tinctoriale classique. L'aspect "chromophile" rapporté par certains auteurs (158-209) semble correspondre à une dégranulation active des cellules.

L'absence d'adénome individualisé fait envisager la possibilité d'une hyperplasie diffuse des cellules corticotropes (201).

On considérait jusqu'à ces dernières années que les cellules sécrétrices étaient de type corticotrope ou mélanotrope (12-201). En fait, il n'est pas impossible que l'ACTH et la α MSH puissent être produites par le même type de cellules (197). La démonstration de mécanismes de régulation communs à ces deux hormones ainsi que leurs variations pathologiques parallèles (2) paraît confirmer cette hypothèse.

Le terme de tumeur hypophysaire est réservé aux formations d'origine hypophysaire entraînant des signes cliniques de tumeur extensive :

- directs : augmentation du volume ou déformation de la selle turcique
- ou secondaires à l'extension de la tumeur (céphalées, troubles oculaires).

Elles sont observées dans 10 à 15% des maladies de Cushing.

Les tumeurs s'observent rarement avant surrénalectomie, le plus souvent leur développement survient après surrénalectomie (156-177-178-179-211).

Leurs caractères histologiques sont superposables à ceux des micro-adénomes dont elles représentent probablement un stade évolutif (201).

Elles présentent exceptionnellement des caractères de malignité non tellement du fait de leur caractère histologique difficilement appréciable que du fait d'une extension locale invasive (151-228) ou de la survenue de métastases (221).

2) Le syndrome de Cushing peut relever d'autres étiologies :

- La sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur non hypophysaire est responsable également d'une hyperplasie bilatérale des surrénales (142).

- Les tumeurs surrénaliennes (adénome ou carcinome) sont caractérisées par une mise au repos du système hypothalamo-hypophysaire dont la réponse à l'hypercortisolisme apparaît donc normale et qui se traduit par une atrophie du tissu surrénalien extra-tumoral (31-131).

Il est souvent difficile d'affirmer sur les caractères histologiques la nature maligne ou bénigne de la tumeur. C'est généralement la tendance extensive et l'évolution qui permettent de trancher.

- Micropolyadénomatose :

Certains syndromes de Cushing sont caractérisés par un aspect histologique particulier comportant une dissémination de micro-adénomes constitués de cellules spongiocytaires dans les deux cortico-surrénales.

La persistance, le tissu surrénalien normal, voire hyperplasié, associé à cette dissémination adénomateuse fait discuter le mécanisme physiopathologique de cette affection (41-77-138).

On a pu constater l'association de zones de tissu hyperplasié et de zones de tissu atrophié dans la même surrénale micropolyadénomateuse (32).

REGULATION NORMALE DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-SURRENALIEN

I - L'ACTH issue de l'hypophyse antérieure présente une double action sur la corticosurrénale

1) L'ACTH maintient la structure du cortex surrénal :

L'hypophysectomie provoque une atrophie des corticosurrénales, le traitement par l'ACTH restaure un cortex surrénal normal (72). Expérimentalement, l'ACTH provoque une accumulation de RNA, en 3 heures, si l'administration de l'hormone est poursuivie, on observe une augmentation de la teneur surrénale en protéines aboutissant à une hypertrophie cellulaire et au bout de quelques jours à une replication cellulaire (75).

L'identité du facteur hypophysaire responsable du maintien du poids des surrénales avec l'ACTH est discutée par certains auteurs (106-218-219)

2) L'ACTH stimule la stéroïdogénèse :

L'ACTH ne pénètre pas la cellule surrénale. Son action se fait au niveau de la membrane cellulaire, sur le récepteur de l'adényl cyclase, qui ainsi activée (223) provoque la formation d'AMP cyclique.

On suppose que par un mécanisme inconnu ce nucléotide active la synthèse d'une protéine régulatrice qui favoriserait l'interaction du cholestérol avec le système enzymatique intra-mitochondrial qui catalyse la réaction initiale auto-limitée de la stéroïdogénèse : cholestérol $\rightarrow$ prégnenolone (75)

Pour certains auteurs cependant, l'action stimulatrice de l'ACTH interviendrait non seulement au niveau de la réaction initiale, mais également au niveau de l'hydroxylation du noyau stéroïde, voire même au niveau de la 11 β hydroxylation (in 253).

II - Les mécanismes connus qui interviennent dans le contrôle de la sécrétion cortico-stéroïde chez l'homme (109-182) sont de deux ordres :

1) Le taux du cortisol circulant induit une rétro-régulation

a - Tout abaissement du cortisol provoque une augmentation de la mise en circulation de l'ACTH (141-214).

Ce fait est observé en cas de déficit pathologique de la sécrétion de cortisol : Maladie d'Addison (17-18-20-182-241-245) ou hyperplasie congénitale des surrénales (23-61).

L'inhibition de la 11 β hydroxylation par la métopirone (48) s'accompagne également d'une élévation de la libération d'ACTH (14-21-24-113-135-141).

La baisse du taux du cortisol plasmatique serait intégrée essentiellement au niveau de l'hypothalamus (72).

L'activation de l'hypophyse se ferait par l'intermédiaire du corticotropin releasing factor (CRF) (9-35-216).

Des réponses insuffisantes à la métopirone sont parfois observées en cas de lésion hypothalamique (206).

b - Toute élévation du cortisol provoque une diminution de la libération de l'ACTH.

L'action freinatrice du cortisol est reproduite par différents stéroïdes, en particulier la dexaméthasone (40-109-140-182).

Malgré les nombreux travaux consacrés à ce sujet, le site d'action de l'élévation du taux des stéroïdes reste discuté (72) : hypothalamique (118-172-210) ou hypophysaire (9-70-71-83-124-210), de même que le mode d'action au niveau hypophysaire : inhibition de la synthèse ou de la libération de l'ACTH, qui expérimentalement dépend de la dose de dexaméthasone (71).

A ce système de "feed back long" s'adjoint un système de "feed back court", hypothalamo-hypophysaire réglé par le taux d'ACTH (120-171-172) et peut-être un effet régulateur des corticostéroïdes sur la surrénale elle-même (39-103).

2) Action du système nerveux

a) La production du cortisol est soumise à des variations circadiennes

La concentration plasmatique de 17 OHCS présente un pic vers 6 heures et diminue progressivement jusqu'à minuit, puis amorce la remontée qui l'élève jusqu'au pic suivant de 6 heures (100-127-201-262).

Des variations circadiennes de la concentration d'ACTH plasmatique ont également été mises en évidence chez l'homme (11-14-22-181-182). Chez l'animal, des travaux expérimentaux laissent entrevoir la possibilité de variations circadiennes du taux d'activité CRF (117-180).

Le mécanisme des variations nycthémérales est mal connu :

Il est établi qu'elles sont indépendantes du niveau de rétro-régulation (100), ce fait est confirmé par la persistance de variations circadiennes de l'ACTH plasmatique dans la maladie d'Addison (17-18-63-84-182) et l'hyperplasie congénitale des surrénales (23).

Par contre, la phase de sécrétion nocturne s'avère la plus sensible aux épreuves dynamiques (freination par la dexaméthasone (40-183) ou stimulation par la métopirone (14-113-114-157).

L'origine centrale du contrôle de la sécrétion périodique de l'ACTH (hippocampe, substance réticulée, noyau amygdalien) est fortement suggérée par le rôle du rythme de sommeil (188) et par les troubles du rythme circadien observés chez des sujets porteurs de lésions neurologiques localisées dans les zones supposées régulatrices (127-128).

b) L'adaptation à l'environnement (réflexes, émotions) intervient dans la régulation du système hypophyso-surrénalien chez l'homme.

On a mis en évidence une élévation des taux des 17 OHCS et de l'ACTH plasmatique (10-189) ainsi que du pourcentage de cortisol libre, biologiquement actif (96) au cours des laparotomies.

L'administration de corticoïdes avant et pendant l'intervention chirurgicale ne supprime pas la réponse au stress (10-68). En fait, la suppression par les corticoïdes de la réponse au stress dépend de la variété du stress, de la dose administrée ainsi que des modalités d'administration (57-72-104-230). On a évoqué la possibilité d'un déplacement de l'équilibre du feed back (57-264)

III - Quelques points particuliers de la régulation de la sécrétion de l'ACTH sont à souligner.

1) L'importance du rôle de l'hypothalamus et du corticotropin releasing factor (9-35-91-92-216) au niveau de l'éminence médiane convergent des neurones ayant la capacité de transformer des influx nerveux en un message humoral : le corticotropin releasing factor (130-173), transmis à l'anté-hypophyse par le système porte hypothalamo-hypophysaire (7).

2) L'existence de plusieurs niveaux de régulation :

- formations supra-hypothalamiques
- hypothalamus
- transmission hypothalamo-hypophysaire
- cellules hypophysaires sécrétant l'ACTH
- surrénale et taux du cortisol circulant.

La régulation de ces différents systèmes à une sécrétion étroitement adaptée de l'ACTH.

3) Les problèmes posés par l'investigation du système hypothalamo-hypophyso-surrénalien :

Les deux paramètres accessibles sont le cortisol circulant (ou ses métabolites urinaires) et l'ACTH plasmatique.

Leur mesure dans les conditions basales et leurs variations sous l'effet de diverses épreuves fonctionnelles permettent les explorations.

Des notions émises ci-dessus il ressort que l'interprétation d'un taux d'ACTH plasmatique ne peut s'envisager qu'en fonction du taux simultané du

cortisol (261), et que le couple ACTH-Cortisol doit être interprété lui-même en fonction de l'horaire et des conditions d'environnement.

L'utilisation du couple ACTH-Cortisol mesurés sur un même échantillon se trouve soumise elle-même à quelques critiques :

- Elle suppose qu'il n'existe pas de déphasage important entre les variations circadiennes de ces deux paramètres (14).

- La question se pose également de savoir si la concentration du cortisol à un instant donné représente bien un élément d'information valable pour les mécanismes qui assurent la rétro-régulation et si un paramètre faisant intervenir la production de cortisol pendant un temps donné n'approcherait pas la réalité de plus près. (100).

- Enfin, il faut noter que le cortisol est dosé après extraction par les solvants des stéroïdes, méthode qui ne permet pas de dissocier les fractions liées et non liées à la transcortine. Or, il a été montré chez le Rat (132) que la régulation hypothalamo-hypophysaire de l'ACTH se faisait par l'intermédiaire du cortisol non lié aux protéines.

METHODES D'ETUDE

DOSAGES

- A) L'activité corticotrope du plasma est estimée par une méthode biologique dérivée de la méthode de LIPSCOMB et NELSON (147) modifiée par GIRARD et VANCE (79) et GIRARD et BINOUX (81).

Elle consiste à étudier chez le Rat hypophysectomisé le débit des stéroïdes issus de la surrénale avant et après injection de produit à activité corticotrope.

Les mesures sont effectuées sur des Rats femelles de souche WISTAR.

L'ACTH de référence utilisée est de l'ACTH d'extraction de porc. (3ème standard international, MILL, HILL, Londres).

La solution est utilisée à la concentration finale de 0,2 mU/ml, préparée extemporanément et n'est pas conservée plus de 6 heures à 4° C.

Les produits testés sont :

1) Le plasma humain :

Les échantillons de sang sont prélevés à l'aide d'une seringue de 20 cm³ héparinée. Le sang est rejeté dans des tubes à centrifuger plongés dans la glace, centrifugé sans délai à 4° C pendant 10 minutes. Le plasma est alors séparé et immédiatement congelé à -20° C, température qui assure la conservation de l'activité corticotrope en milieu plasmatique (199).

2) Des extractions d'ACTH réalisées à partir de tumeurs prélevées chirurgicalement ou à l'autopsie (153)

La tumeur est congelée immédiatement après le prélèvement, sous enceinte fermée.

L'extraction de la substance corticotrope est réalisée en partant du tissu décongelé par la méthode de RABEN et coll. (extraction par homogénéisations répétées dans l'acide acétique suivie d'un chauffage ménagé à 70° et d'une précipitation à l'acétone pour éliminer le matériel inactif, puis d'une précipitation à l'éther éthylique pour concentrer le principe actif. L'extraction est suivie d'une purification par passage sur colonne de résine Amberlite CG 50. Le rendement de l'extraction est estimé à 50 p.100, celui de la purification à 70 p. 100).

- Dosage de la corticostérone :

La corticostérone est dosée dans le plasma de Rat par fluorescence en milieu sulfurique suivant la technique de SILBER, BUSH et OSLAPAS (226) modifiée par GUILLEMIN et coll. (89) à partir de 0,2 ml de plasma.

Malgré le caractère non rigoureusement spécifique de cette méthode les résultats sont exprimés en corticostérone, composé qui représente chez le rat la quasi totalité des corticoïdes sécrétés par la surrénale.

- Technique opératoire :

- Hypophysectomie

Elle est réalisée sous anesthésie à l'éther par voie parapharyngée après mise en place d'une canule de trachéotomie.

- Temps abdominal (fig.1)

Il se fait après anesthésie au Nembutal (3 mg p. 100 g.)

1) Mise en place d'un cathéter aortique

Un cathéter est introduit au niveau de l'angle de la bifurcation aortique et poussé dans l'aorte jusqu'au niveau repéré de l'artère surrénale.

Le cathéter est relié à un appareil de transfusion dans l'intervalle des injections.

2) Cathétérisme de la veine surrénale gauche

Un cathéter hépariné est introduit dans la veine surrénale gauche, à travers la veine rénale. Dans l'intervalle des prélèvements l'extrémité du cathéter est abaissée dans la lumière de la veine rénale de façon à assurer l'écoulement du sang surrénalien dans la circulation veineuse.

- Protocole d'expérience

Les opérations sont strictement minutées.

- Un prélèvement témoin de sang surrénalien est effectué immédiatement avant le temps 0.

- Temps 0 : injection intra-aortique d'ACTH (10 I.U.).

- à 5' : recueil de sang veineux surrénalien.

- à 25' : nouveau prélèvement témoin.

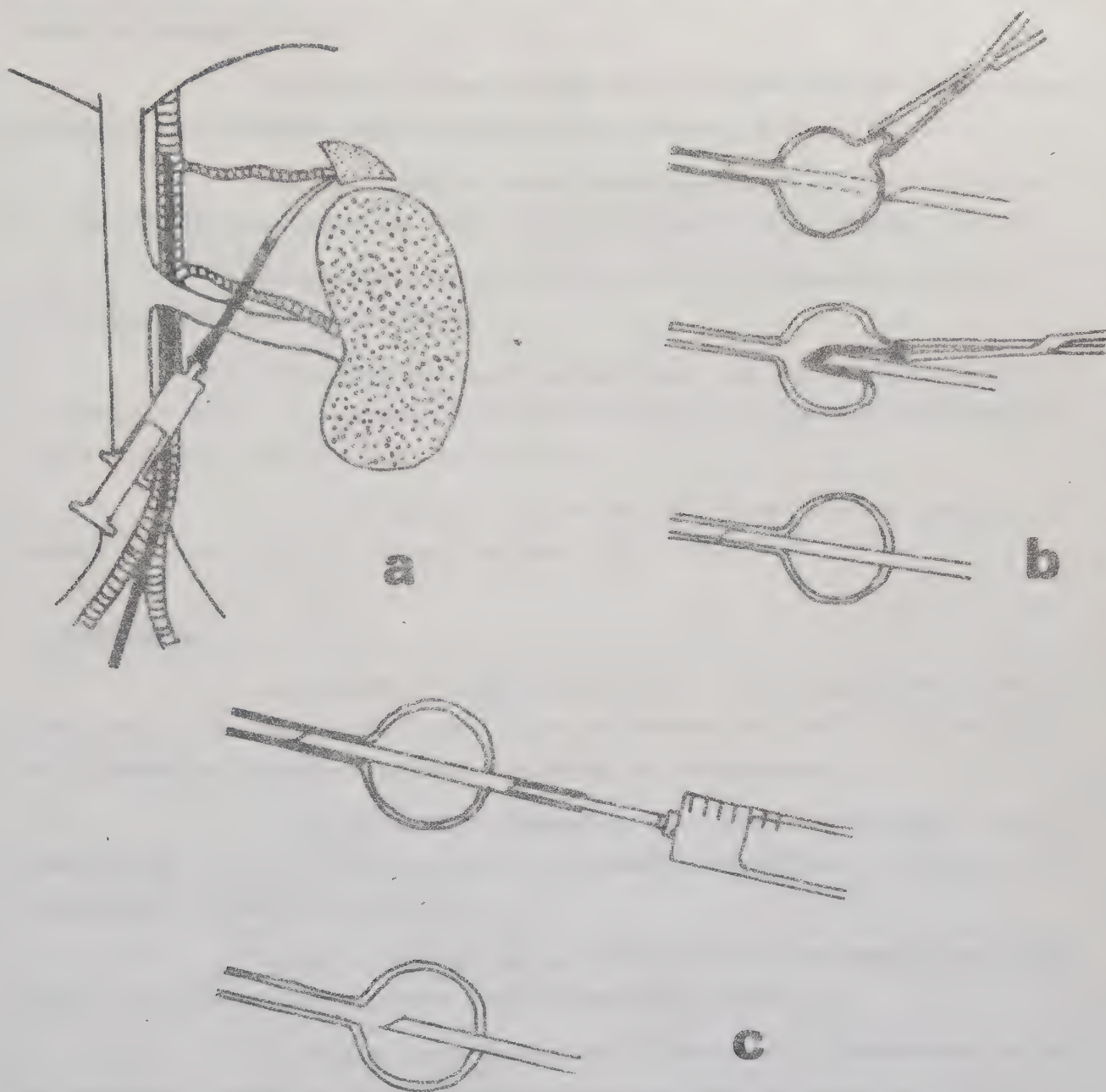
- à 30' : injection du produit à tester, habituellement 2 à 3 ml de plasma brut, décongelé au moment du dosage.

- à 35' ou 36' : recueil de sang surrénalien

La quantité de sang prélevé dans la veine surrénale varie de 0,4 à 1 ml.

La durée du prélèvement varie entre 3 ou 4 minutes selon le débit. Tout débit surrénal inférieur à 0,30 ml en 4 minutes est rejeté.

Une quantité équivalente d'un mélange à parties égales de sang, prélevé sur un animal hypophysectomisé et de sérum glucosé, est perfusée par le cathéter aortique pendant les prélèvements.



- a)** Mise en place des deux cathétères : AORTE - VEINE SURRÉNALE.
- b)** Procédé d'introduction du cathéter dans la veine surrénale.
- c)** Procédé permettant l'écoulement du sang veineux surrénale entre les prélèvements.

FIGURE I.

Le sang recueilli au moyen d'une seringue héparinée est mis dans un tube à hématocrite calibré, puis centrifugé. Le plasma dont le volume est ainsi mesuré est conservé à -20° .

L'injection intra-aortique ainsi réalisée provoque un accroissement de la stéroïdogénèse pour une dose minimum efficace de 5 μ U d'ACTH.

Pour les doses injectées comprises entre 5 et 40 μ U, il existe une relation linéaire entre les logarithmes de la dose et de la réponse (fig.2).

Cette méthode permet de détecter l'ACTH plasmatique à partir d'une concentration de 0,10 μ U/100 ml.

L'étude de l'activité corticotrope, sur des prélèvements effectués entre 8 heures et 10 heures, chez 63 sujets normaux a mis en évidence une activité décelable chez 44 sujets. (Tableau XXV).

Le taux moyen est 0,16 μ U/100 ml de plasma - écart type : 0,07 - (erreur standard : 0,01) - Valeurs extrêmes : N.D 0,43 -

- Commentaires

Les premières tentatives de dosage de l'ACTH plasmatique ont utilisé l'action empirique mais mesurable mise en évidence par SAYERS (213) de l'ACTH sur la déplétion du contenu en acide ascorbique de la surrénale (245).

La teneur en ACTH plasmatique très faible chez le sujet normal a conduit à des tentatives d'extraction et de concentration préalable du plasma (27-58-74-86-241) ou des urines (74-105).

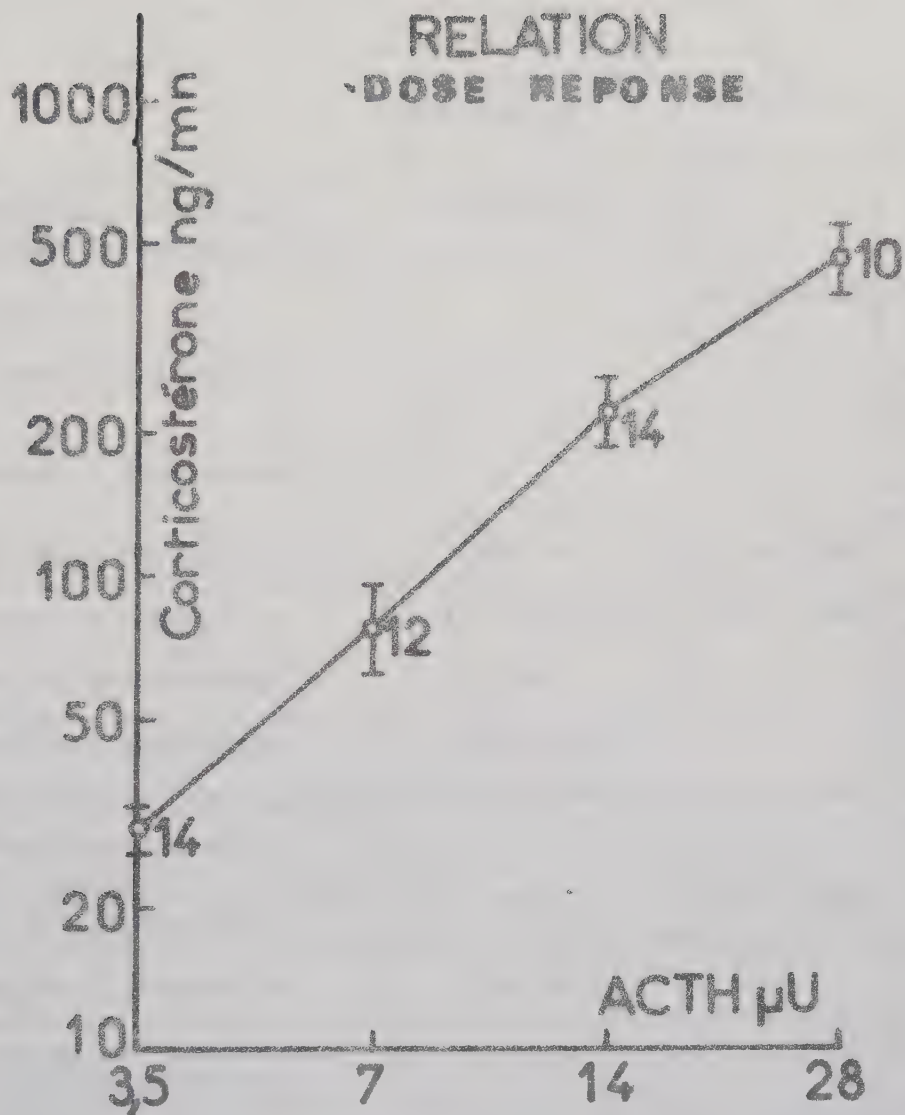
Outre le fait que les quantités de plasma nécessaires sont très importantes, les résultats obtenus sont discordants (tableau I).

La mise au point de dosages de stéroïdes a ultérieurement orienté les méthodes d'estimation de l'activité corticotrope vers la mesure de l'effet physiologique que représente l'accroissement de la production de stéroïdes par la surrénale sous l'effet d'une stimulation par l'ACTH (90).

Les premières tentatives de mesure du débit des stéroïdes dans la veine efférente de la surrénale sont effectuées par NELSON chez le chien (175). La diminution des quantités de plasma nécessaire pour les dosages de stéroïdes va permettre d'utiliser plus couramment cette méthode chez le Rat (79-80-147-255).

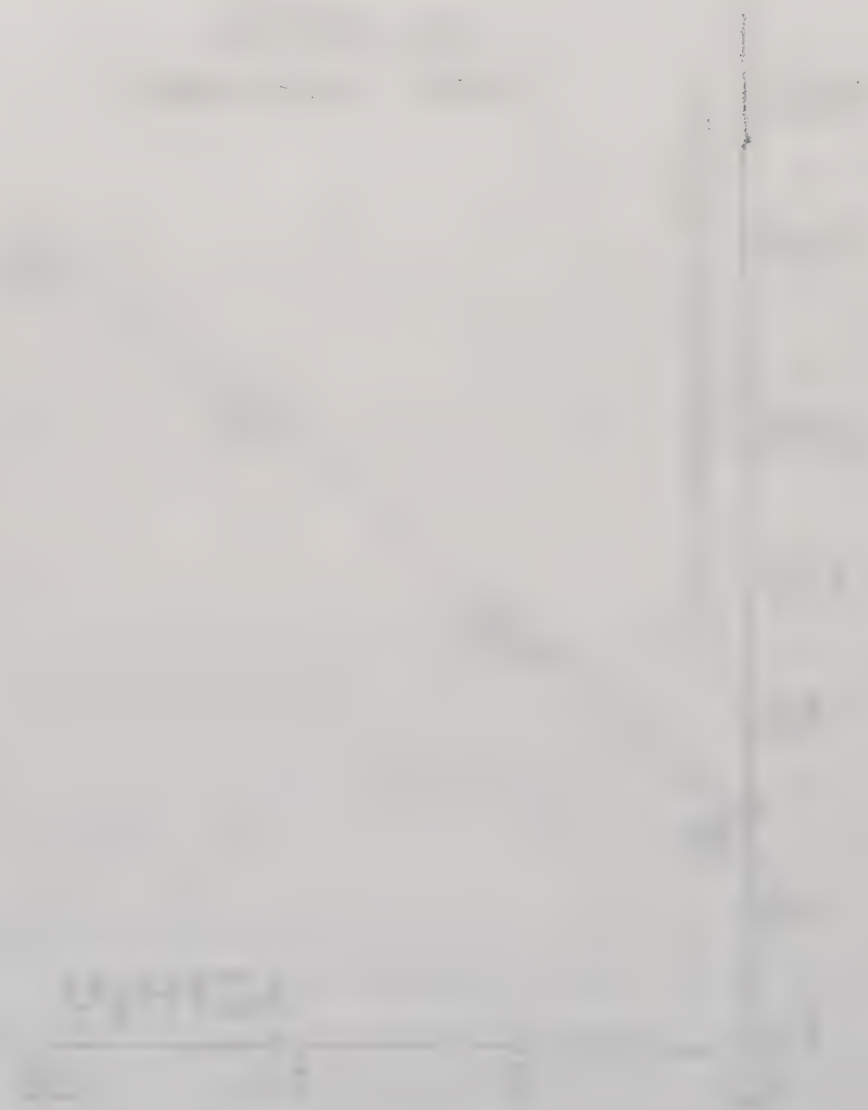
La mise au point d'une méthode radio-immunologique de dosage d'ACTH par YALOW et BERSON en 1964 (263) constitue une possibilité de généralisation de dosages (14-61-135-252).

Cette méthode se heurte à des difficultés importantes liées au faible pouvoir antigénique de la molécule d'ACTH et à la possibilité de dissociation entre les fractions biologiquement et immunologiquement réactives de la molécule (18).



Relation entre les logarithmes de la DOSE et
de la REPONSE.
(5 à 28 μ U. d'ACTH)

FIGURE 2.



- TABLEAU -I -

METHODES D'ESTIMATION DE L'A.C.T.H. PLASMATIQUE

AUTEURS	TECHNIQUES	Volume de plasma nécessaire pour un dosage	Seuil détectable	Sujets normaux
SAYERS 1948	déplétion ascorbie surrénale de rat	24 ml		
TAYLOR 1949	Sayers		non précisé	détectable 2 fois / 7
BORSNTEIN 1950	Sayers + Extraction			déplétion acide ascorbique 197 + 3 6 / 1
GRAY 1953	Sayers + Extraction			déplétion ac:asc. 62 → 91
SYDNOR 1953	Sayers + Extraction	300 ml	0,5 mU/100ml	N.D.
FUJITA 1957	Sayers + Extraction	150 à 200 ml	1 mU / 100ml	détectable 5/27 → 1 mU/l
IBAYASHI 1961	Sayers + Extraction	URINES		0,25 → 0,5 mU / 24 h
DAVIES 1964	Sayers + Extraction	250 à 500 ml		0,6 → 1,2 mU / 100 ml
NELSON 1955	Débit Stéroïdes v. surrén. de chien hypophysectomisé			0,04 → 0,25 mU / 100 ml
LIPSCOMP 1962	Débit Stéroïdes v. surrén. de rat hypophysectomisé	20 ml	1 mU / 100ml	< 1 mU / 100 ml
NEY 1963	Nelson + Extraction	240 ml		0,10 → 0,59 mU / 100 ml
VERNIKOS DANELIS 1966	contenu surrénal de rat hypophysectomisé en B			0,94 mU / 100 ml
GIRARD 1966	Nelson modifié	4 à 10 ml	0,11 mU/100ml	Détectable 44/63 ND → 0,43 mU/100ml
BERSON 1968	Radioimmunologie	1 à 5 ml	5 10 picogr./ml	→ 10 pg/ml
DEMURA 1966	Radioimmunologie+Extraction			0,5 mU / 100 ml
LANDON 1968	Radioimmunologie+Extraction		10 pg/ml	12 → 55 pg/ml
VAGUE 1970				
LEFKOWITZ 1970	"Radio receptor assay"			

L'utilisation par LEFKONOWITZ d'une méthode reposant sur la liaison d'une ACTH marquée biologiquement active sur le récepteur surrénal de l'adényl cyclase constitue probablement une possibilité de pallier à ces difficultés (136).

La méthode biologique utilisée pour cette étude est inspirée par celle de LIPSCOMB et NELSON.

L'introduction des produits à tester en regard de l'artère surrénale, plutôt que par voie veineuse générale, diminue nettement le seuil de sensibilité (la détection de $5 \mu\text{U}$ d'ACTH est ainsi possible, alors que l'introduction par voie veineuse générale ne permet pas la détection d'une dose inférieure à $40 \mu\text{U}$).

L'étude chez un même animal de la réponse au standard d'ACTH et au plasma inconnu permet d'éliminer les variations importantes, d'un animal à l'autre, observées sur le débit stéroïdien de base après hypophysectomie et sur la sensibilité à l'ACTH (80).

B) Le "cortisol" plasmatique est toujours dosé parallèlement à l'activité corticotrope.

La plupart des dosages rapportés dans cette étude ont été effectués par la méthode fluorométrique de DE MOOR (168).

Chez 52 sujets normaux, entre 8 heures et 10 heures la moyenne des taux observés dans le laboratoire est de $18,8 \pm 6,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (erreur standard $\pm 0,8$).

Les substances responsables de la fluorescence sont les 4 - 3 céto - 11 hydroxystéroïdes (168-194).

Le cortisol étant le stéroïde le plus important quantitativement chez l'homme, il représente l'essentiel des corps dosés, mais d'autres substances interfèrent dans le dosage (cortisostérone - dérivés 20 hydroxy et probablement 21 désoxy du cortisol et de la corticostérone).

Les dosages récents ont été pratiqués par une méthode spécifique utilisant la liaison compétitive du cortisol à la transcortine après extraction (196). La moyenne des résultats obtenus chez 33 sujets normaux entre 8 heures et 10 heures est de $12,30 \pm 3,55 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

Les résultats des dosages pratiqués par cette méthode n'ont pas été inclus dans les calculs de moyenne. Les dosages individuels pratiqués à l'aide de cette méthode seront signalés.

MESURES DE L'ACTIVITE CORTICOTROPE SPONTANEE

Les prélèvements ont été effectués entre 8 heures et 10 heures le matin au laboratoire.

Les variations circadiennes ont été étudiées chez certains malades par 4 à 6 prélèvements répartis dans le nyctémère.

... par l'Institut de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...
... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...

... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...
... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...

... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...
... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...
... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...

... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...
... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...
... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...

... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...
... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...
... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...

... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...
... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...
... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...

... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...
... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...
... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...

... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...
... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...
... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...

... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...
... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...
... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...

... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...
... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...
... de la Santé Publique de l'Ontario (ISP) ...

EPREUVES DYNAMIQUES

Trois types d'épreuves dynamiques ont été utilisés dans le but de préciser les troubles de la régulation de l'activité corticotrope au cours du syndrome de Cushing :

- épreuve de freination par la Dexaméthasone
- épreuve à la Métopirone
- épreuve à la Lysine Vasopressine.

1) Epreuve de freination par la Dexaméthasone

La Dexaméthasone est administrée par voie buccale selon les modalités préconisées par LIDDLE (140) pour les épreuves urinaires.

- Freination faible : 0,5 mg toutes les 6 heures pendant 48 heures.
- Freination forte : 2 mg toutes les 6 heures pendant 48 heures.

Certaines épreuves ont été poursuivies 4 jours. Un prélèvement est effectué le matin avant la première prise de Dexaméthasone, puis les prélèvements sont répétés chaque matin tant que dure l'administration de la drogue. Il convient d'insister sur la nécessité de répartir la dose de Dexaméthasone sur tout le nyctémère et en particulier sur l'importance des prises nocturnes qui font l'objet d'une épreuve de freination dite rapide par ingestion d'une dose unique de 1 ou 2mg de Dexaméthasone à minuit (30-170-186).

LANDON (135) et BERSON (14) ont observé une baisse de l'ACTH plasmatique qui devient indétectable ou inférieur à 10 ng/ml après administration de Dexaméthasone chez les sujets normaux (2 mg à minuit (135) ou 0,5 mg toutes les 6 heures (14)).

2) Epreuve de stimulation par la Métopirone

La Métopirone est administrée par voie buccale à la dose de 750 mg toutes les 4 heures pendant 24 heures, selon la technique de LIDDLE (139).

- Deux prélèvements sont pratiqués avant la première prise, entre 8 heures et 10 heures et le lendemain matin, deux à trois heures après la dernière prise de Métopirone.

Dans un certain nombre de cas, des prélèvements répétés sont effectués 4 à 6 fois au cours du nyctémère pendant l'administration de la drogue.

Cette épreuve pratiquée chez 9 sujets normaux a mis en évidence une chute du cortisol (moyenne $19,11 \pm 2,05 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ avant et $10,84 \pm 1,15 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ après), accompagnée d'une élévation de l'activité corticotrope (moyenne $0,24 \pm 0,02 \text{ mU}/100 \text{ ml}$ avant Métopirone, $0,87 \pm 0,12 \text{ mU}/100 \text{ ml}$ après Métopirone) (22).

Des élévations du même ordre du taux d'ACTH plasmatique dosé par méthode biologique sont rapportées (148-227), par contre, les variations observées au cours des dosages radio-immunologiques apparaissent beaucoup plus dispersées (14-113-114-135).

Les dosages plasmatiques effectués au cours de ces deux types d'épreuve (Dexaméthasone et Métopirone) ont été généralement associés aux mesures des éliminations urinaires de 17 hydroxycorticoïdes et de 17 cétostéroïdes.

3) Epreuve à la Lysine Vasopressine

La vasopressine, peptide isolé de la neuro-hypophyse, possède une activité de type CRF (35-44-92-216).

La substance utilisée pour les épreuves est la Lysine-8-Vasopressine (LVP) synthétique Sandoz* à la dose de 10 U par voie intramusculaire.

Les épreuves sont réalisées généralement le matin à 9 heures - quelques épreuves ont été pratiquées le soir.

Les prélèvements sont faits avant, 5, 15, 30, 60, 90 et parfois 120 minutes après l'injection.

L'épreuve est bien tolérée dans l'ensemble. Les effets secondaires sont notés et généralement réduits à la survenue d'une pâleur, de douleurs abdominales, de modifications transitoires du pouls (bradycardie) ou de la tension artérielle qui n'excède habituellement pas 20 mmHg.

Toutefois, l'épreuve n'a pas été pratiquée chez les sujets âgés, hypertendus ou coronariens. L'accident principal observé ayant été une poussée de glaucome, cette affection constitue désormais une contre-indication de l'épreuve.

- 11 épreuves pratiquées chez 9 sujets normaux montrent une élévation du cortisol plasmatique dans tous les cas (moyenne avant LVP : $20,8 \pm 2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ - moyenne des taux maximum après LVP : $41,3 \pm 4,1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$).

Le pic se situe 7 fois à la trentième minute, 4 fois à la soixantième.

L'ACTH plasmatique, avant l'injection de LVP est indétectable 10 fois sur 11 et la moyenne des maximum est de $0,31 \pm 0,05 \text{ mU}/100 \text{ ml}$.

Le pic est toujours atteint dans les trente premières minutes.

Deux épreuves ont été effectuées à 17 h 30, elles ont donné des résultats superposables à ceux obtenus chez les mêmes sujets à 9 heures (45).

Trois épreuves, chez un même sujet, ont été réalisées après administration de 1 mg de Dexaméthasone à minuit, 3 heures ou 6 heures du matin (25-195). Le cortisol reste abaissé dans la matinée et l'injection de LVP à 9 heures le matin s'avère incapable de relever le niveau du cortisol circulant. Des constatations identiques ont été observées par différents auteurs (46-93-242).

.../...

- Commentaires :

La voie intramusculaire utilisée pour l'administration de la LVP permet d'obtenir une stimulation identique à celle provoquée par la voie intraveineuse (33-222) avec une tolérance meilleure (222).

Une élévation moyenne du cortisol plasmatique après LVP de l'ordre 10 g/100 ml est constatée chez les sujets normaux, on considère habituellement que cette élévation doit être supérieure à 5 ou 6 μ g/100 ml (33-66-93-133-202-222-249).

L'élévation du taux d'ACTH est également habituelle. La comparaison des résultats obtenus est rendue impossible par la diversité des méthodes de dosage (14-94-135-237-242)

- Mécanisme d'action de la Lysine Vasopressine

ANDERSEN (5) avait décrit une action directe de LVP sur l'activité surrénalienne du chien. Cette observation n'a pas été retrouvée ultérieurement pour les concentrations plasmatiques de LVP obtenues par l'injection 10 U. (25-94-195).

La suppression de l'augmentation du taux d'ACTH par la Dexaméthasone plaide en faveur d'une origine haute de l'action de la LVP, soit au niveau hypothalamique, provoquant une libération du CRF endogène (99-243-265), soit plutôt au niveau hypophysaire. L'action de la LVP serait alors de type "CRF like". Cette dernière hypothèse est étayée par la dissociation entre les réponses à la Métopirone et à la LVP observées dans certaines lésions hypothalamiques (206) la libération d'ACTH observée après implantation hypophysaire de LVP chez le chien (83) ou son introduction dans les milieux d'incubation de cultures d'hypophyses de Rat (9-70).

L'absence de réponse à la LVP observée chez les sujets porteurs de lésions organiques de l'hypophyse (tumeur ou syndrome de Sheehan), en opposition avec l'existence d'une réponse chez les sujets porteurs d'insuffisance hypophysaire idiopathique d'origine probablement hypothalamique, apporte également un argument de poids à l'hypothèse du site d'action hypophysaire de la LVP (25-195).

En plus de ces 3 épreuves essentielles, chez quelques sujets, on a pratiqué des dosages de cortisol plasmatique avant et après (30' - 1 h.) injection intramusculaire de corticotrophine naturelle ou synthétique (1-24 = synacthène). Chez les sujets normaux, l'augmentation du taux de cortisol plasmatique est de l'ordre de 25 μ g/100 ml (111-152-259).

METHODES STATISTIQUES

- Calculs des moyennes

Le problème posé par les taux d'ACTH non détectables a été résolu en retenant arbitrairement le taux limite du seuil de détectabilité (0,11 mU/100 ml). Lorsqu'un sujet a subi plusieurs dosages dans les mêmes conditions le taux retenu a été la moyenne des résultats obtenus.

Lorsque les séries comportent un grand nombre de taux non détectables seules les valeurs individuelles sont citées.

Les écarts-types et écarts-types de la moyenne n'ont été cités que lorsque la normalité des répartitions a pu être vérifiée par la méthode graphique des effectifs cumulés.

- Tests utilisés :

- Test de t de Student.
- Test du X^2 .
- Calcul du coefficient de corrélation (217).

Les tests non paramétriques de MANN et WHITNEY et de KRUSKAL et WALLIS (88) ont été utilisés lorsque les répartitions ne suivaient pas les lois gaussiennes.

REPARTITION DES MALADES (Tableau II)

La fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne a été étudiée par l'intermédiaire des mesures de cortisol et de l'activité corticotrope plasmatiques (effectuées entre 1964 et 1971) chez 106 malades atteints de syndrome de Cushing.

- 72 malades sont atteints de maladie de Cushing, d'origine haute, hypothalamo-hypophysaire.

- 45 sujets ont subi une surrénalectomie bilatérale : l'hyperplasie diffuse des surrénales est démontrée anatomiquement.

- 6 de ces sujets développent une tumeur hypophysaire après surrénalectomie.

- 27 sujets n'ont pas subi de surrénalectomie chirurgicale : les données des examens cliniques et des épreuves dynamiques permettent d'affirmer le diagnostic de maladie de Cushing.

- 16 sujets ont reçu un traitement par anticortisoliqes (Op' DDD ou Elip-ten) (82-101-159-245).

- 1 de ces sujets développera une tumeur hypophysaire après traitement.

- 11 sujets ont subi un traitement orienté sur l'hypophyse :

- Hypophysectomie : 9 fois

- 6 fois décidée devant l'existence d'une tumeur hypophysaire.

- 3 fois de principe.

- Cobaltothérapie : 2 fois.

- 10 malades présentent un syndrome de Cushing lié au développement d'une tumeur surrénalienne.

- 7 adénomes

- 3 carcinomes.

- 12 sujets présentent un syndrome de Cushing en rapport avec une sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur non hypophysaire.

- Chez 13 sujets, on a pu mettre en évidence une hyperplasie micropolyadénomateuse des surrénales :

- Une fois, cette lésion était secondaire à une sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur thymique.

- La physiopathologie des autres cas sera discutée, mais 5 de ces malades ont développé une tumeur hypophysaire après surrénalectomie bilatérale.

Nous remercions Messieurs les Chefs de service et Professeurs Agrégés qui ont bien voulu confier leurs malades au Laboratoire de Physiologie Endocrinienne, Hôpital Trousseau, dans le but d'explorer leur fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne et nous permettre de tirer parti de leurs observations personnelles pour la réalisation de ce travail :

- MM. M. ALBEAUX-FERNET

J. BERTRAND

J. BESANCON

H. BLOCH-MICHEL

H. BRICAIRE

G. BROUET

J. L. CAMUS

J. CAROLI

J. DECOURT

M. DEROT

G. DREYFUS

A. FRANCOIS

M. de GENNES

J. JOB

J. KAPLAN

H. P. KLOTZ

R. LAPLANE

MM. C. LAROCHE

J. P. LUTON

J. MARIE

B. MAUVAND

P. MILLIEZ

A. MONSAINGEON

A. NETTER

M. PERRAULT

M. PIERSON

P. RAMBERT

R. RAPPAPORT

A. ROSSIER

P. ROYER

J. SEBAOUN.

- TABLEAU II -

REPARTITION DES MALADES

105 Syndromes de Cushing	TRAITEMENTS		TUMEURS HYPOPHYSAIRES	
Maladies de Cushing 72	Surrénalectomies	46	Après	6
	Hyperplasie diffuse		surrénalectomie	
	Traitement par	16	Après	1
	anticortisoliques		Traitement	
	Hypophysectomie	3		
	de principe			
	Télécobaltothérapie	1		
	Hypophysectomie pour	6	avant traitement :	
	tumeur hypophysaire		Adénomes 5	
			Tumeur maligne	
			(extension locale)	1
Micropolyadénomatoze 13	- Surrénalectomies	12	Après surrénalectomie :	5
	bilatérales			
	- Surrénalectomie	1		
	unilatérale			
Paranéoplasiques 12		1		
Adénome surrénalien 7				
Carcinome surrénalien 3				

1. 1000-1100

2. 1100-1200

3. 1200-1300

4. 1300-1400

5. 1400-1500

6. 1500-1600

7. 1600-1700

8. 1700-1800

9. 1800-1900

10. 1900-2000

11. 2000-2100

12. 2100-2200

13. 2200-2300

14. 2300-2400

15. 2400-2500

16. 2500-2600

17. 2600-2700

18. 2700-2800



19. 2800-2900

20. 2900-3000

21. 3000-3100

RESULTATS

Les résultats des mesures de l'activité corticotrope plasmatique et des épreuves explorant la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien dans le syndrome de Cushing seront envisagés en 2 chapitres :

- 1) Avant intervention thérapeutique visant à supprimer l'hypersecretion surrénale, c'est-à-dire en présence de l'hypercorticisme.
- 2) Après suppression de l'hypercorticisme.

I - ETUDE DE L'ACTIVITE CORTICOTROPE PLASMATIQUE ET DE SA REGULATION DANS LE SYNDROME DE CUSHING AVANT TRAITEMENT, C'EST-A-DIRE EN PRESENCE DE L'HYPERCORTICISME

A - 60 sujets ont été étudiés :

- 46 maladies de Cushing, dont 6 présentant des signes patents de tumeur hypophysaire (l'une d'entre elles est de nature maligne).
- 11 syndromes de Cushing liés à la sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur hypophysaire.
- 9 tumeurs surrénales :
 - 5 adénomes
 - 4 carcinomes.
- 5 micropolyadénomatoses.

B - Maladies de Cushing avant traitement :

1) 46 malades sont étudiés

Parmi eux, 6 sont porteurs d'une tumeur hypophysaire.

- 1 sujet a subi une hypophysectomie pour "adénome chromophile" 9 ans auparavant. Il présente au moment de l'étude une récurrence de la tumeur hypophysaire accompagnée de l'apparition d'un syndrome de Cushing.
- 1 sujet est étudié 2 ans après hypophysectomie. Il présente une récurrence portant sur le syndrome de Cushing et sur la tumeur hypophysaire dont l'ablation révélera des caractères de malignité.
- 1 sujet a subi une "biopsie" hypophysaire 12 jours avant l'étude (26).

- Chez 1 sujet les signes de tumeur hypophysaire sont apparus 2 ans après surrénalectomie unilatérale, alors que persistaient les signes d'hypercorticisme.

2) Taux de base de l'activité corticotrope et du cortisol plasmatique (Tableau XXV).

L'ACTH plasmatique, dosée 69 fois chez 40 sujets qui ne présentent pas de tumeur hypophysaire est détectable 48 fois.

- la valeur moyenne est de $0,17 \pm 0,01$ mU/100 ml (Valeurs extrêmes ND -0,49 mU/100 ml).

Le taux du cortisol plasmatique, dosé 63 fois chez 33 sujets est élevé :

- moyenne $32 \pm 1,9_{\mu}$ g/100 ml. Soit près du double des taux observés chez les sujets normaux. (Valeurs extrêmes : 20 - 60_{μ} g/100 ml).

Chez les 5 sujets présentant des signes de tumeur hypophysaire, l'ACTH dosée 15 fois est détectable 14 fois.

- La moyenne observée est $0,20 \pm 0,02$ mU/100 ml (Valeurs extrêmes ND - 0,28 mU/100 ml).

Le cortisol plasmatique est également élevé :

- moyenne 30_{μ} g $\pm 5,6_{\mu}$ g/100 ml. (Valeurs extrêmes : 17 - 43_{μ} g/100ml).

La comparaison des taux d'ACTH plasmatique par le test de MANN et WHITNEY permet d'affirmer que les sujets porteurs de maladie de Cushing avant surrénalectomie, avec ou sans signes de tumeur hypophysaire, proviennent d'une même population.

La moyenne des taux d'ACTH observés dans les 46 maladies de Cushing avant surrénalectomie, avec ou sans signes de tumeur hypophysaire est alors $0,18 \pm 0,01$ mU/100 ml.

Il n'existe pas de différence significative entre cette moyenne et la moyenne des taux d'ACTH observés chez les sujets normaux (test de t de STUDENT).

La comparaison des pourcentages de taux détectables dans les 2 séries de sujets ne permet également pas de mettre en évidence une différence significative (test de χ^2).

Il importe d'insister sur la persistance, chez les sujets atteints de maladie de Cushing non surrénalectomisés, d'une taux d'ACTH identique à celui des sujets normaux, alors que le taux du cortisol plasmatique est élevé.

Chez le sujet porteur d'un carcinome hypophysaire, l'activité corticotrope n'est pas détectable et le cortisol dosé par compétition est estimé à 13_{μ} g/100ml.

- 3) L'activité corticotrope et le taux du cortisol plasmatique sont déterminés chez 7 malades au cours du nycthémère (cycle) tab.III, fig.3

Cette étude permet de mettre en évidence la disparition du pic normal de sécrétion survenant à la fin de la nuit, remplacé par des pics irréguliers au cours du nycthémère.

- 4) La notion de stimulation désordonnée de la sécrétion d'ACTH est confirmée par les études pratiquées sous métopirone :

Le protocole habituellement utilisé met irrégulièrement en évidence une élévation de l'ACTH après métopirone (4 sujets sur 14 : tableau IV A).

Cette épreuve pratiquée chez 14 sujets permet de noter un taux moyen d'ACTH avant métopirone de 0,20 mU/100 ml, et après métopirone 0,37 mU/100 ml, soit très inférieur à la moyenne des taux constatés après métopirone chez les sujets normaux (0,87 mU/100 ml) alors que les réponses urinaires sont habituellement très élevées (fig. 4).

Par contre, l'étude de l'ACTH sur des prélèvements répartis au cours du nycthémère pendant la période d'ingestion de la drogue permet de noter la survenue de pics à des horaires inhabituels. Chez une malade on observe 2 pics au cours de la période de 24 heures (CRE...F. 19-29).

Cette étude a été pratiquée chez 7 malades (tableau IV B - fig.5).

Chez 5 malades on observe des pics d'ACTH dès l'après-midi, après ingestion de 1 ou 2 grammes de métopirone, et chez 3 de ces malades, l'ACTH était revenue à un taux normal le lendemain matin.

La moyenne des pics observés, en tenant compte du taux le plus élevé chez chaque malade, atteint alors 0,69 mU/100 ml. (fig.4).

Deux sujets qui ont subi cette épreuve sont porteurs de tumeur hypophysaire. L'évolution des taux d'ACTH constatés chez eux est superposable à celle des autres malades.

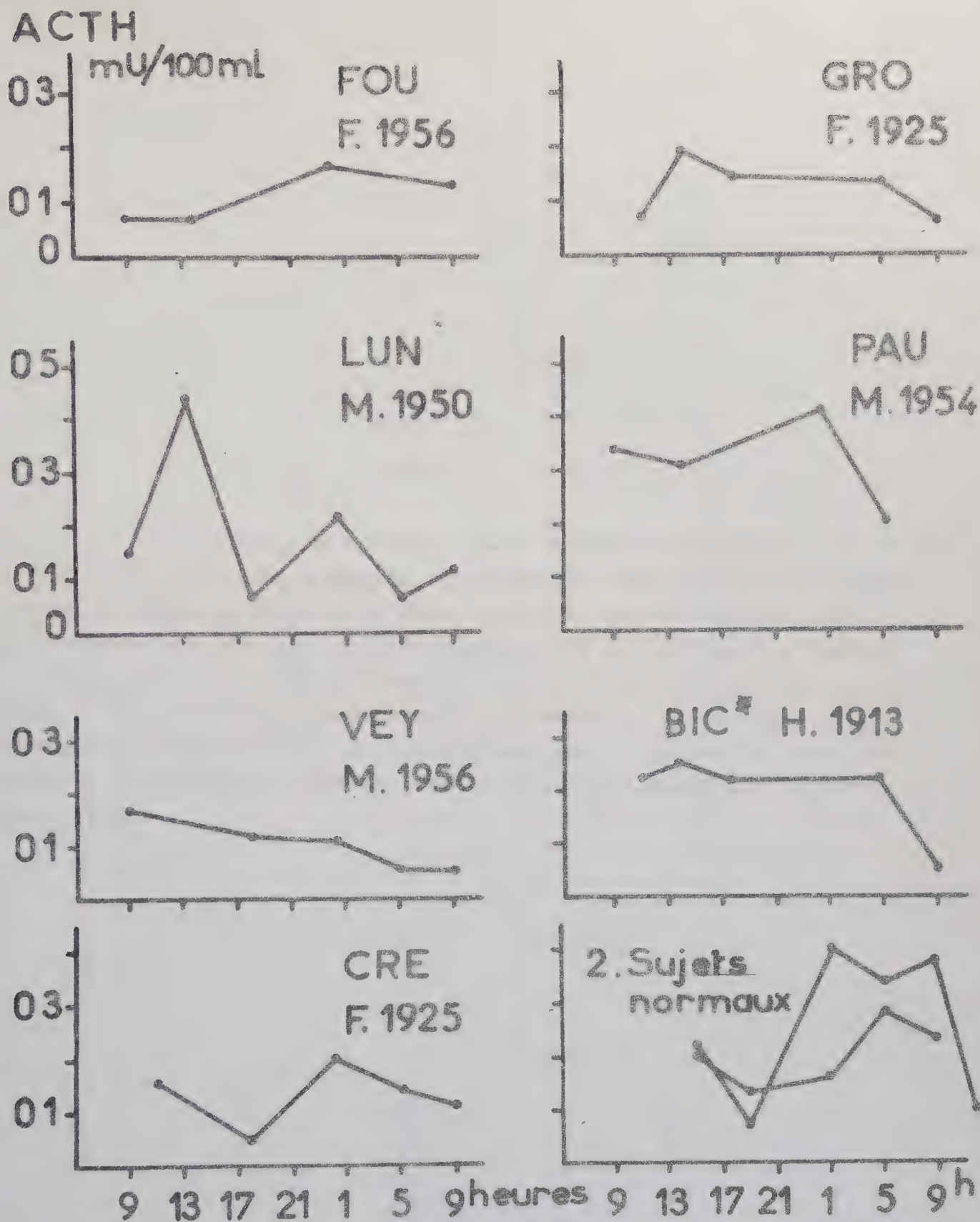
La comparaison des taux d'ACTH observés après métopirone, chez les sujets normaux, et des pics d'ACTH observés au cours de la prise de métopirone chez les sujets porteurs d'une maladie de Cushing ne permet pas d'affirmer que ces sujets appartiennent à des populations différentes pour le paramètre étudié (Test de MANN et WHITNEY).

- 5) Etude de la freination par la dexaméthasone (tableau V)

Six sujets ont été étudiés sous dexaméthasone.

- Chez 2 sujets, l'ingestion d'une dose unique de dexaméthasone 1 mg à minuit, administrée dans un but de dépistage, a provoqué une baisse très insuffisante

.../...



Variations nycthémérales de l'ACTH plasmatique

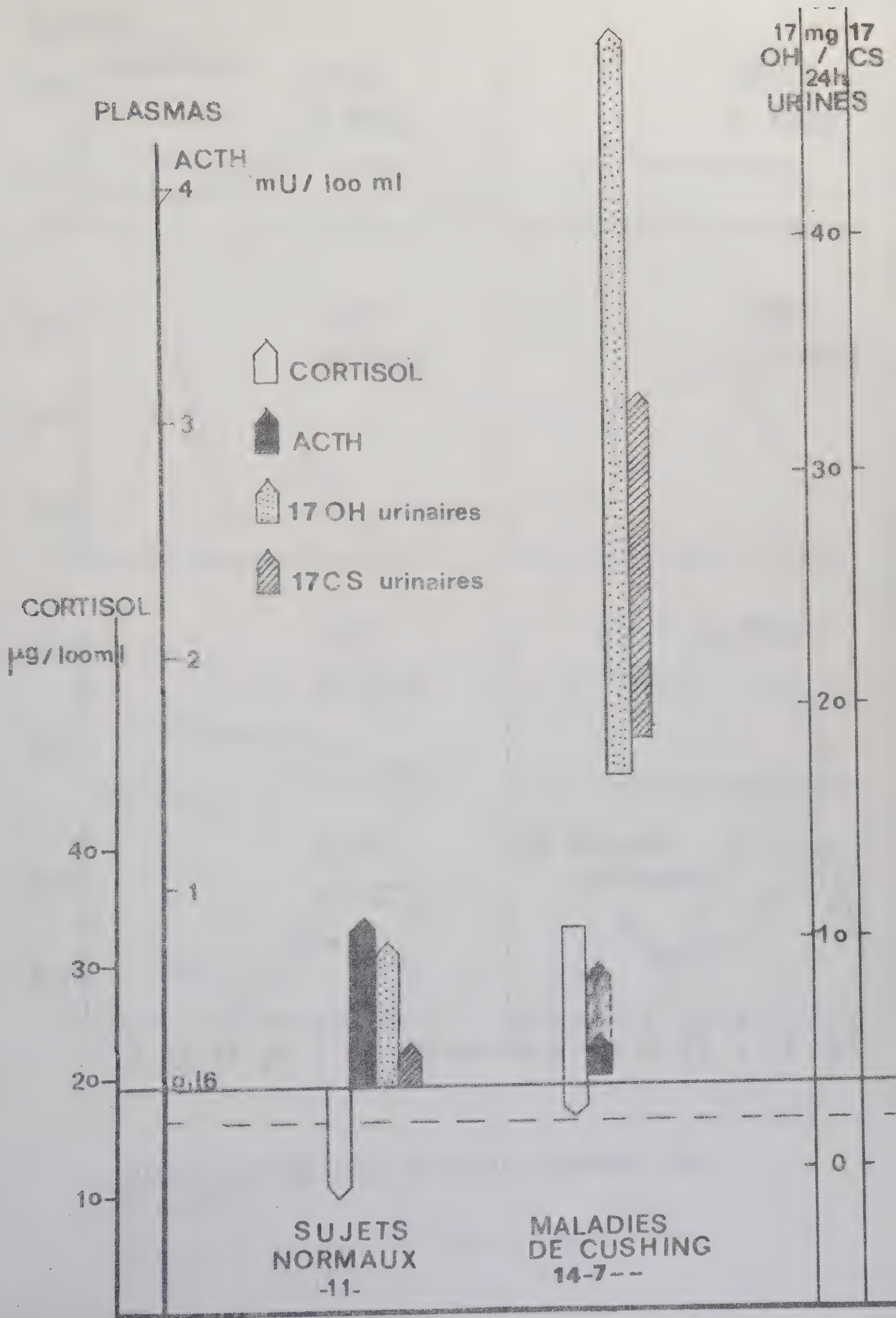
Maladie de Cushing avant Surrénalectomie.

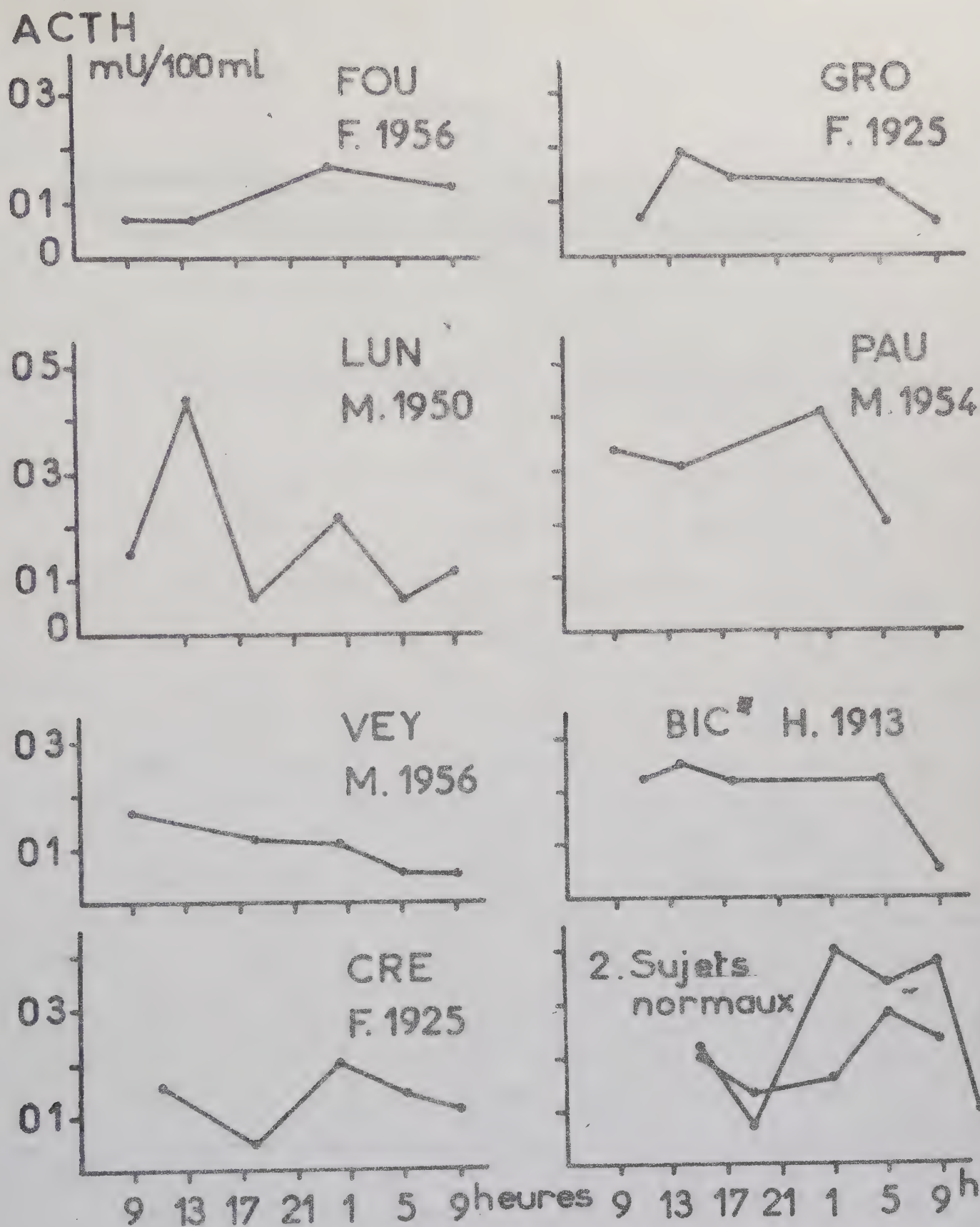
(* Tumeur hypophysaire.)

FIGURE 3.

FIGURE 4

Evolution du cortisol et de l'ACTH plasmatique, des 17 OH et des 17 CS urinaires avant et après ~~■~~ métopirone chez les sujets normaux et dans la maladie de Cushing avant surrénalectomie. Les prélèvements de sang ont été effectués à 9 h du matin, on a indiqué en outre pour la maladie de Cushing sous la forme d'une flèche en grisé le taux d'ACTH maximum atteint au cours du nycthémère. Les échelles ont été choisies de telle façon que le niveau de base des différents paramètres chez le sujet normal soit placé sur la même horizontale.





Variation nycthémérales de l'ACTH plasmatique sous
Métopirone .

Maladies de Cushing avant surrénalectomie .

FIGURE 5

- TABLEAU III -

VARIATIONS MYCTHEMERALES DU CORTISOL ET DE L'A.C.T.H. PLASMATIQUE CHEZ

7 SUJETS ATTEINTS DE MALADIE DE CUSHING, AVANT SURRENALECTOMIE

			9 H	11 H	14 H	18 H	0 H	5 H	9 H
F	FOU	1956	(1) 26 (2) N.D.		24 N.D.		25 0,17		33 0,13
F	GRO	1925		25 N.D.	49 0,19	28 0,15		31 0,13	46 N.D.
M	LUN	1950	43 0,15		29 0,44	60 N.D.	35 0,22	46 N.D.	41 0,12
M	PAU	1954	23 0,34		10 0,31		10 0,41	25 0,20	
M	VEY	1956	22 0,17			33 0,12	21 0,11	23 N.D.	25 N.D.
M	BIC*	1913		32 0,23	27 0,25	28 0,22		36 0,22	27 N.D.
F	CRE**	1925		43 0,16		34 N.D.	41 0,2	34 0,14	32 0,11

* Sujets porteurs de tumeur hypophysaire

(1) Cortisol: μ g/100 ml

(2) A.C.T.H.: mU/100 ml

- TABLEAU IV - A -

EPREUVES A LA METOPIRONE CHEZ 14 SUJETS ATTEINTS DE MALADIE DE CUSHING

A - Taux d'A.C.T.H. (mU/100 ml) à 9 heures avant et après
metopirone (750 mg x 6).

	avant metopirone	après metopirone		avant metopirone	après metopirone
HER F 1928	0,25	0,5	FOU F 1956	0,13	0,13
LEM F 1925	0,14	N.D.	REN F. 1953	0,45	1,2
LEGR F 1911	N.D.	0,31	GRO F. 1925	N.D.	0,8
LEGO M 1930	0,27	0,24	LUN M 1950	0,12	0,23
GAI F 1935	0,27	0,24	CRE * F 1925	0,11	0,3
MIN F 1957	0,26	0,21	BIC * M 1913	N.D.	0,17
JAK * F 1906	0,26	0,7	VEY M 1956	N.D.	N.D.

- Moyenne avant metopirone : 0,20 mU/100 ml

- Moyenne après metopirone : 0,37 mU/100 ml

- TABLEAU IV - B -

EPREUVES A LA METOPIRONE CHEZ LES SUJETS ATTEINTS
DE MALADIE DE CUSHING

B - Taux d'A.C.T.H. (mU/100ml) observés au cours
du mycthémère pendant la prise de métopirone

(les chiffres entre parenthèses indiquent la dose de metopirone ingérée
: au moment du prélèvement).

		9 H	12 H	14 H	19 H	24 H	5 H	9 H	14 H	19 H
F	GRO 1925	(0) N.D.			(1,5g) 1,5		(3g) 1,2	(3,5g) 0,8	(4g) 1,2	(4,5g) 0,5
M	LUN 1950	(0) 0,12		(0,75g) 0,41	(1,25g) 0,71	(1,75g) 0,15	(2,5g) 0,23	(3g) 0,12	(4g) 0,24	
M	VEY 1956	(0) N.D.			(1,5g) N.D.	(2g) N.D.		(3g) N.D.		
F	FOU 1956	(0) 0,13						(3g) 0,13	(3,5g) N.D.	
F	REN 1953	(0) 0,45			(1,5g) 0,9			(4g) 1,2		
M	BIC 1913	(0) N.D.		(1g) 0,16	(1,5g) 0,3		(3g) 0,26	(3,5g) 0,17	(4,5g) 0,18	
F	CRE 1925	(0) 0,11			(1,75g) 0,9	(2,75g) 0,16	(3,5g) 0,9	(4g) 0,3		

Moyenne des pics maximum : 0,69 mU/100 ml

- TABLEAU V -

MALADIE DE CUSHING AVANT SURRENALECTOMIE - EFFET DE
LA DEXAMETHASONE SUR LE TAUX DU CORTISOL PLASMATIQUE. (μ g/100 ml).

		Cortisol plasmatique μ g/100 ml		
	Dexamethasone	avant la prise de DXM	Sous DXM	24 heures après la dernière prise de DXM.
F DUP 1941	1 mg à minuit	15	15	
M DUB 1913	1 mg à minuit	26	18	
M LUN 1950	2 mg / 24 heures	38	30	
M LUN 1950	5 mg / 24 heures		9	49
F GRO 1925	8 mg / 24 heures	39	8	27
F COU 1912	8 mg / 24 heures	31	18	33
M MAR 1919	8 mg / 24 heures	51	18	54

du cortisol plasmatique ($15 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ avant et après, chez l'un, $26 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ avant, $18 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ après, chez l'autre).

- Chez 1 sujet, la freination "faible" $2 \text{ mg}/\text{jour}$ ne permet pas d'obtenir une baisse du cortisol ($38 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ $30 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$), alors que la dose de 5 mg (il s'agit d'un enfant) administrée pendant 3 jours permet d'obtenir une baisse du cortisol plasmatique à $9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (24 heures après la dernière prise de dexaméthasone, le cortisol remonte à $49 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$).

- Chez les 3 autres sujets, la dose de $8 \text{ mg}/24 \text{ heures}$ de dexaméthasone, permet d'obtenir une baisse du cortisol, suivie d'une remontée rapide après l'arrêt de la drogue.

6) Epreuves à la lysine-vasopressine (tableau VI A et B - tab.XXVI)

- 18 épreuves à la lysine-vasopressine ont été pratiquées chez 17 sujets.

Au cours de 16 épreuves, on a observé une élévation du cortisol et de l'ACTH, habituellement entre la 15ème et la 60ème minute.

Au cours de 2 épreuves on a observé l'élévation d'un seul de ces paramètres.

Chez 13 sujets qui ne présentent pas de signes cliniques de tumeur hypophysaire, le taux moyen d'ACTH plasmatique avant LVP (14 épreuves) est de $0,13 \pm 0,01 \text{ mU}/100 \text{ ml}$. Taux détectables : 7 sur 14. Valeurs extrêmes : ND.

Le taux moyen du cortisol : $32,9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ - valeurs extrêmes : 19-54.

Après LVP l'ACTH est détectable dans tous les cas, la moyenne des pics observés pour l'ACTH est de $0,30 \pm 0,03 \text{ mU}/100 \text{ ml}$ (valeurs extrêmes : 0,24 - 0,40 $\text{mU}/100 \text{ ml}$), soit un pic identique à celui observé chez les sujets normaux.

La moyenne des pics de cortisol est de $43,4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (valeurs extrêmes : 27 - 77). La moyenne d'élévation du taux de cortisol est de $11,7 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (valeurs extrêmes : 0 - 27).

Trois épreuves ont été pratiquées chez deux sujets porteurs d'une tumeur hypophysaire. (Tableau VII).

Un de ces sujets (CRE..) avait subi une hypophysectomie 11 mois auparavant mais présente, au moment où sont pratiquées les deux épreuves, une rechute du syndrome de Cushing et des signes de tumeur hypophysaire.

Chez ces deux malades, le taux d'ACTH, normal avant l'épreuve s'élève à des taux sans commune mesure avec les taux observés chez les sujets ^{non} porteurs de tumeur hypophysaire ($0,16$ à $1 \text{ mU}/100 \text{ ml}$ chez l'un, $0,16$ à 3 , ND à $26 \text{ mU}/100 \text{ ml}$, chez l'autre en deux circonstances différentes.

Le cortisol plasmatique subit également une élévation (32 à $55 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 17 à $68 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ - 60 à $133 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$).

.../...

du cortisol plasmatique ($15 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ avant et après, chez l'un, $26 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ avant, $18 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ après, chez l'autre).

- Chez 1 sujet, la freination "faible" $2 \text{ mg}/\text{jour}$ ne permet pas d'obtenir une baisse du cortisol ($38 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ $30 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$), alors que la dose de 5 mg (il s'agit d'un enfant) administrée pendant 3 jours permet d'obtenir une baisse du cortisol plasmatique à $9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (24 heures après la dernière prise de dexaméthasone, le cortisol remonte à $49 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$).

- Chez les 3 autres sujets, la dose de $8 \text{ mg}/24 \text{ heures}$ de dexaméthasone, permet d'obtenir une baisse du cortisol, suivie d'une remontée rapide après l'arrêt de la drogue.

6) Epreuves à la lysine-vasopressine (tableau VI A et B - tab.XXVI)

- 18 épreuves à la lysine-vasopressine ont été pratiquées chez 17 sujets.

Au cours de 16 épreuves, on a observé une élévation du cortisol et de l'ACTH, habituellement entre la 15ème et la 60ème minute.

Au cours de 2 épreuves on a observé l'élévation d'un seul de ces paramètres.

Chez 13 sujets qui ne présentent pas de signes cliniques de tumeur hypophysaire, le taux moyen d'ACTH plasmatique avant LVP (14 épreuves) est de $0,13 \pm 0,01 \text{ mU}/100 \text{ ml}$. Taux détectables : 7 sur 14. Valeurs extrêmes : ND.

Le taux moyen du cortisol : $32,9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ - valeurs extrêmes : 19-54.

Après LVP l'ACTH est détectable dans tous les cas, la moyenne des pics observés pour l'ACTH est de $0,30 \pm 0,03 \text{ mU}/100 \text{ ml}$ (valeurs extrêmes : 0,24 - 0,40 $\text{mU}/100 \text{ ml}$), soit un pic identique à celui observé chez les sujets normaux.

La moyenne des pics de cortisol est de $43,4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (valeurs extrêmes : 27 - 77). La moyenne d'élévation du taux de cortisol est de $11,7 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (valeurs extrêmes : 0 - 27).

Trois épreuves ont été pratiquées chez deux sujets porteurs d'une tumeur hypophysaire. (Tableau VII).

Un de ces sujets (CRE..) avait subi une hypophysectomie 11 mois auparavant mais présente, au moment où sont pratiquées les deux épreuves, une rechute du syndrome de Cushing et des signes de tumeur hypophysaire.

Chez ces deux malades, le taux d'ACTH, normal avant l'épreuve s'élève à des taux sans commune mesure avec les taux observés chez les sujets ^{non} porteurs de tumeur hypophysaire ($0,16$ à $1 \text{ mU}/100 \text{ ml}$ chez l'un, $0,16$ à 3 , ND à $26 \text{ mU}/100 \text{ ml}$, chez l'autre en deux circonstances différentes.

Le cortisol plasmatique subit également une élévation (32 à $55 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 17 à $68 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ - 60 à $133 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$).

.../...

- TABLEAU VI - A -

	CHE		COU		GRI		GRO		GRO		LUN		THU	
	F	1957	F	1912	F	1956	F	1925	F	1925	M	1950	M	1936
	F (T)	ACTH	F	ACTH	F (T)	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F (T)	ACTH
0	19	0,17	26	0,21	24	N.D.	25	0,11	32	0,17	33	0,15	10	N.D.
+ 5'	24				26								9	
+ 15'	31	0,21			25	0,21							16	0,14
+ 30'	30	0,35	25	0,21	37	0,15	23	0,21	40	0,36	23	0,18	19	0,34
+ 60'	30	0,20	26	N.D.	33		28	0,21	42	0,2	60	0,4	24	0,14
+ 90'	20				30								14	
+ 120'			35	1.D.			35		35		39	0,3		

MALADIES DE CUSHING AVANT SURRENALECTOMIE SANS SIGNES DE TUMEUR HYPOPHYSAIRE - EPREUVES A LA LYSINE

VASOPRESSIVE (10 U. IM).

	LEL 1940		MIN 1957		PAC 1915		THE 1924		STO 1931		MAR 1919		PAL 1942	
	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH
0	23	N.D.	8	N.D.	25	N.D.	13	N.D.	30	0,14	54	N.D.	39	0,14
+ 5'	23		12		25		9							
+ 15'	22	0,15	21	0,29	33	0,14	15		27	N.D.			35	0,43
+ 30'	36		25		37	0,15	30	0,23	24	0,2	57	0,48	38	0,31
+ 60'	38		27		34	0,21	48	0,16	21	0,3	64	0,55	43	0,14
+ 90'	32		25		25		29		20		71			
+ 120'											77		50	

F = Cortisol plasmatique (μ g/100 ml) (T) = dosage par compétition

ACTH plasmatique : mU/100 ml

- TABLEAU VII -

MALADIES DE CUSHING AVANT SURRENALECTOMIE - SIGNES CLINIQUES DE TUMEUR
HYPOPHYSAIRE - EPREUVES A LA LYSINE VASOPRESSIVE (10U.IN)

F = Cortisol plasmatique ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) (T) = dosage par compétition

ACTH : mU/100 ml

	CRE		CRE		GIL		LEG		PLO	
	F	1925	F	1925	F	1925	M	1939	M	1937
	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F (T)	ACTH
0	17	0,16	40	N.D.	32	0,16	59	0,21	13	N.D.
+ 5'			41		29				11	
+ 15'	43	2,4	66	26	42				14	
+ 30'	52	3	72	8	55	1	82	5	20	0,30
+ 60'	68	3	101		53	0,4	97	0,7	18	
+ 90'	62	0,4	132				104	1,3	18	

* * Carcinome hypophysaire

* Signes cliniques de tumeur hypophysaire après surrénalectomie.

Chez un sujet (LEG...), l'ACTH s'élève de 0,21 mU/100 ml à 5 mU/100 ml, soit une élévation du même ordre que celle observée chez les sujets porteurs de tumeur hypophysaire. Après surrénalectomie, ce malade développera des signes très suspects de tumeur hypophysaire (diplopie, céphalée) (Tableau XXIII).

Chez le malade porteur d'un carcinome hypophysaire, l'ACTH, non détectable avant l'épreuve, s'élève à 0,20 mU/100 ml au bout de 30 minutes.

7) Commentaires

a) Maladie de Cushing avant surrénalectomie sans signes de tumeur hypophysaire :

1 - ACTH plasmatique - Troubles de la régulation.

Depuis 1950, on s'est efforcé de mesurer l'ACTH circulante dans la maladie de Cushing. Les résultats ont été contradictoires au début (27-58-74-86-158-241-245).

Le développement des méthodes biologiques de mesure d'ACTH a permis d'arriver à la notion que cette hormone n'était pas à un taux élevé lorsque le malade n'était pas traité (148-179-181-193-227-232-254).

Cependant certains auteurs trouvent des taux élevés (125-146).

Par dosage radio-immunologique les valeurs observées sont plus dispersées.

Certains trouvent des valeurs voisines de leurs normales (14-18-61-135), d'autres constatent parfois, avant tout traitement, des taux plusieurs fois supérieurs à la normale (61-204-259).

Il peut paraître troublant que l'ACTH soit retrouvée à un taux normal alors qu'on la considère responsable de l'hypercorticisme.

Il a été suggéré que l'ACTH sécrétée dans la maladie de Cushing présentait des caractéristiques anormales, soit dans sa structure (53), soit du fait d'une association à un facteur agissant sur le maintien du poids de la surrénale de l'animal hypophysectomisé (106-218-219).

La notion que la MSH présente les mêmes anomalies de régulation que l'ACTH dans la maladie de Cushing doit être soulignée (2). Mais on a pu vérifier que cette substance avait une action au moins 100 fois inférieure à celle de l'ACTH sur la stéroïdogénèse du Rat (244).

L'ACTH du plasma des sujets atteints de maladie de Cushing présente sur la dynamique de la stéroïdogénèse du rat hypophysectomisé une action superposable à celle de l'ACTH standard (201).

L'ACTH exogène provoque une augmentation importante de la stéroïdogénèse dans la maladie de Cushing (42-98-232-259).

Il semble que ce fait traduise l'accroissement de la quantité de tissu fonctionnellement actif et non pas une réceptivité anormalement forte du tissu surrénalien.

Expérimentalement, NUGENT (185), en utilisant de petites doses répétées d'ACTH chez des sujets normaux a montré qu'à l'issue de ce traitement une dose maximale provoquait une réponse anormalement forte telle qu'elle est observée dans la maladie de Cushing. KOLANOWSKI (123) a montré également la potentialisation de la réponse par une injection antérieure.

Cette amplification des réponses stéroïdiennes, liée à l'hyperplasie surrénalienne ne doit pas être perdue de vue lorsqu'on interprète les réponses aux stimulations par l'ACTH endogène :

Après métopirone, l'accroissement très marqué des éliminations stéroïdiennes est considéré comme caractéristique de la maladie de Cushing (48-50-108-139-150-232-259).

Or, il ne semble pas que la métopirone provoque une stimulation hypothalamo-hypophysaire anormalement forte. Lorsque l'ACTH plasmatique a été mesurée, l'augmentation est restée modeste (148-193). L'élévation relative paraît plus forte en cas de dosage radio-immunologique (204-259).

Après lysine-vasopressine, une forte élévation du cortisol plasmatique est généralement signalée (19-108-133-150-249-257).

Les mesures d'ACTH plasmatique dans la maladie de Cushing non traitée après LVP sont très rares. SILVESTINI (227) signale une élévation du même ordre que celle observée chez les sujets normaux, ce que nous avons constaté en l'absence de tumeur hypophysaire.

Si l'on admet que la surrénale répond normalement à la stimulation par l'ACTH dans la maladie de Cushing, il convient de constater que les mécanismes de régulation de la sécrétion de l'ACTH sont fortement perturbés dans cette affection :

L'accord est unanime pour constater que le cycle circadien du cortisol est perturbé. Pour la plupart, il serait aboli (50-65-67-122-182-254). Pour ceux qui ont étudié ce cycle sur un nombre suffisant de points au cours du nycthémère (101-201) il semble exister une succession de pics sans horaire précis, et il a pu être montré que l'horaire des pics d'ACTH était également perturbé (14-18-201).

L'observation de pics d'ACTH sous métopirone à des horaires ectopiques traduit bien également une perturbation du cycle sécrétoire, puisqu'il a été démontré que la réponse à la métopirone se faisait essentiellement pendant la période active de la sécrétion d'ACTH (113-157).

Cette anomalie du cycle circadien semble bien traduire une perturbation au sein du système nerveux assurant la commande de sécrétion, elle n'est cependant pas suffisante pour rendre compte de l'origine de l'hypersécrétion du cortisol. Il a en effet été établi que de nombreuses affections du système nerveux localisées dans

le diencephale et dans les structures voisines s'accompagnaient d'une anomalie du cycle circadien du taux du cortisol (127-128) sans production excessive du cortisol.

Il n'en est pas de même dans la maladie de Cushing, où à l'anomalie de répartition des périodes de sécrétion s'associe un fonctionnement anormal de la rétro-régulation :

2 - Au niveau auquel s'élève le cortisol plasmatique dans la maladie de Cushing, l'ACTH devrait être abaissée à des taux non détectables par la méthode de dosages utilisée. Le fait que l'ACTH plasmatique soit trouvée à un taux normal avec un cortisol excessif indique qu'un équilibre anormal s'est établi entre les 2 paramètres. Ce nouvel équilibre reste accessible aux épreuves dynamiques, tant de stimulations ainsi qu'en témoignent l'action de la métopirone et de la lysine-vasopressine, que de freination.

Ce trouble de la rétro-régulation est confirmé par le fait que de fortes doses de dexaméthasone réparties sur tout le nycthémère sont nécessaires pour obtenir une freination.

L'administration d'une dose de dexaméthasone à minuit ne provoque qu'une freination incomplète ou absente (38-98-107-108-154-184-186-190-220). Ce test est habituellement admis comme méthode de dépistage.

La freination faible (dexaméthasone : 0,5 mg 4 fois par jour) est également insuffisante pour provoquer une baisse des éliminations stéroïdiennes ou de l'ACTH (140).

Des doses élevées, habituellement 2 mg 4 fois par jour, sont nécessaires pour obtenir une baisse significative des éliminations urinaires (38-140-184-236) ou de l'ACTH (259).

Des réponses paradoxales à la dexaméthasone ont été signalées (73). RAYYIS (204) mesurant l'ACTH plasmatique a observé un patient chez lequel aucune freination ne pouvait être obtenue même avec des doses très fortes de dexaméthasone, alors que le cortisol pouvait provoquer un abaissement de l'ACTH circulante.

3 - Les réponses aux stress non spécifiques n'ont pas été explorées au cours de cette étude .

Il est habituellement admis qu'il existe une diminution des réponses aux pyrogènes (148) et à l'hypoglycémie insulinique (19-65-108-150). Cette anomalie s'étend à la fonction somatotrope (49-108-234) et persisterait inconstamment après surrénalectomie (87-108-235). La persistance d'une élévation de la somathormone après perfusion d'arginine (234) permettrait de suggérer l'origine hypothalamique de ce trouble.

Chez un sujet de la série étudiée, le dosage de l'ACTH plasmatique avant et pendant la surrénalectomie n'a pas montré d'augmentation (0,30 mU/100 ml - avant, 0,20 mU/100 ml - après).

b) Maladies de Cushing avec tumeur hypophysaire avant surrénal-
lectomie (151-156)

Les taux d'ACTH plasmatique rapportés sont très variables, parfois élevés (14-126-179), parfois normaux (37-64-145-179).

Le fait que ces tumeurs restent accessibles aux processus de régulation mérite d'être souligné :

Des réponses normales aux épreuves dynamiques (freination par la dexaméthasone et métopirone) ont été observées (59-97-140).

Dans l'étude rapportée ici, le comportement de l'ACTH et du cortisol plasmatique n'apparaît pas différent de celui observé chez les malades porteurs de maladie de Cushing sans tumeur hypophysaire dans les conditions basales et sous métopirone.

La lysine-vasopressine par contre s'avère capable de provoquer une élévation beaucoup plus importante de l'ACTH.

Contrairement à ce que nous avons observé dans un cas isolé, des taux d'ACTH plasmatique très élevés ont été signalés en cas de carcinome hypophysaire (225-228).

c) Conclusions

L'état actuel des investigations permet d'affirmer que dans la maladie de Cushing, les modifications observées au niveau des surrénales sont la conséquence de la perturbation hypothalamo-hypophysaire.

Il existe une anomalie du rétro-contrôle telle que pour des taux de cortisol circulant élevés, les taux d'ACTH plasmatique restent identiques à ceux des sujets normaux.

Un certain nombre d'arguments plaident en faveur d'une origine supra-hypophysaire de la maladie.

Deux observations privilégiées sont rapportées : l'une concerne l'existence d'une maladie de Cushing en rapport avec une tumeur suprasellaire (126), l'autre rapporte la régression des troubles de la sécrétion d'ACTH après section de la tige pituitaire (116).

L'existence d'anomalies du cycle circadien doit être également soulignée.

Par contre, l'origine et la nature des incitations suprahypophysaires restent indéterminées.

C) Syndromes de Cushing liés à une sécrétion ectopique d'ACTH
(tableau VIII).

- 11 malades porteurs de tumeurs malignes sécrétant une substance à action corticotrope ont été étudiés :

- 3 tumeurs thymiques (3-13-153)
- 3 tumeurs pancréatiques (62)
- 3 tumeurs bronchiques
- 2 tumeurs non identifiées, dont 1'une avec métastases.

L'activité corticotrope et le taux de cortisol plasmatique ont été étudiés chez 10 malades (tableau IX - tableau XXV).

L'ACTH est détectable chez 9 malades, et généralement élevée.

La moyenne des taux d'ACTH est de $0,41 \pm 0,03$ mU/100 ml - Valeurs extrêmes ND - $0,8$ mU/100 ml.

La comparaison des taux d'ACTH plasmatique par le test de MANN et WHITNEY permet d'affirmer que les sujets porteurs d'un syndrome de Cushing par sécrétion ectopique d'ACTH et les sujets porteurs d'une maladie de Cushing avant surrénalectomie appartiennent à des populations différentes ($t = 3,63 - p < 0,001$).

Le cortisol plasmatique est le plus souvent considérablement élevé : (moyenne : $81 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ - valeurs extrêmes : $31 - 253 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$).

Quatre sujets ont subi une épreuve à la lysine-vasopressine (tableau IX tableau XXVI).

Chez trois d'entre eux on n'observe aucune modification du taux d'ACTH.

Chez une quatrième malade (PIL..F.1930), le cortisol plasmatique ne subit pas de variation notable mais l'activité corticotrope s'élève de $0,17$ à $0,36$ mU/100 ml.

Aucune freination n'est obtenue avec 8 mg de dexaméthasone pendant 5 jours chez cette malade (cortisol plasmatique $29 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ - ACTH : $0,23$ mU/100 ml (tableau IX).

Une surrénalectomie unilatérale (qui a mis en évidence une polymicroadénomatose) et l'ablation de la tumeur thymique suivie d'irradiation ont entraîné une amélioration : le taux de cortisol plasmatique est retrouvé à $13 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ et le taux d'ACTH plasmatique à $0,13$ mU/100 ml, 3 mois après l'ablation de la tumeur.

Des mesures de l'activité corticotrope ont été effectuées sur les extraits de tumeur de 4 de ces sujets, et sur un extrait de tumeur bronchique prélevé chez un 5ème malade dont les taux plasmatiques n'ont pas été dosés. (3 tumeurs ont été prélevées au cours d'interventions chirurgicales - 2 au cours de l'autopsie) (tableau VIII).

Quatre extraits tumoraux présentaient une activité corticotrope notable nettement plus élevée que celle du plasma ou que celle d'extraits de tissus identiques provenant de sujets non porteurs d'un syndrome de Cushing.

.../...

- TABLEAU VIII -

SYNDROMES DE CUSHING LIES A UNE SECRETION ECTOPIQUE D' A.C.T.H. :

- cortisol plasmatique et activité corticotrope - taux de base
- extractions de tumeur (T) dosage par compétition

		TUMEUR	PLASMA		TUMEUR : mU/gramme de tissu sec
			Cortisol μ g/100ml	ACTH mU/100 ml	
F	BOH 1929	Thymus	31	0,35	12 (pièce chirurgicale)
F	CAG 1957	Pancréas	20 _(T)	N.D.	
	après surrénalectomie unilatérale sous op'DDD		23 _(T)	0,5	
M	DUB 1925	Bronche	72	0,8	N.D.(pièce chirurgicale)
F	DUC 1902	non identifiée	253	0,7	
M	GOU 1907	non identifiée métastases	16 _(T)	0,8	
M	JAR 1914	Bronche	75	0,26	
F	LUC 1931	Pancréas	80	0,53	2,6 (autopsie)
M	NUR 1907	Bronche			0,6 (autopsie)
F	PAL 1903	Thymus	37	0,32	
F	PIL 1930	Thymus	33	0,17	12 (pièce chirurgicale)
M	PON 1910	Pancréas	79	0,3	

- TABLEAU IX -

SECRETIONS ECTOPIQUES D'A.C.T.H.

F = cortisol plasmatique (μ g/ 100 ml) -

(T) = dosage par compétition

A.C.T.H. plasmatique : mU / 100 ml

		BOH		LUC		CAG	
		F	1930	F	1931	F	1937
EPREUVES A LA L.V.P. 10 U.IM		F	ACTH	F	ACTH	F (T)	ACTH
	0	33	0,17	76	0,5	20	N.D.
	+ 5'	36	0,17			22	
	+ 15'	31				23	0,12
	+ 30'	37	0,36	67	0,5	22	N.D.
	+ 60'	34	0,27	96	0,33	23	
	+ 90'	35				22	
	+ 120'			83			
VARIATIONS MYCTHEMERALES	14 H	29					
	18 H	22					
	23 H	35					
	6 H	38					
DEXAMETHASONE 8 mg x 5 jours		29	0,23				

Aucune activité corticotrope n'a été décelée dans le 5ème extrait, mais le prélèvement du tissu tumoral n'avait pas été effectué avec les précautions indispensables pour conserver l'activité corticotrope.

Ces études ont été pratiquées également pour une enfant de 3 ans porteuse d'un dysembryome malin thoracique. L'absence d'activité corticotrope détectable dans le plasma et dans l'extrait tumoral, le taux élevé de cortisol plasmatique (67 µg/100 ml) et la constatation à l'autopsie d'une atrophie des surrénales font évoquer chez cette malade la possibilité du développement au sein de la tumeur de tissu sécrétant des hormones cortico-surrénales.

- Commentaires

La sécrétion de substances à activité hormonale par certaines tumeurs malignes est un fait actuellement bien connu (43-142-144-162).

Si l'ACTH et plus accessoirement la MSH (1-2-95-224-256) sont les plus fréquemment étudiées; de nombreuses hormones ont été identifiées dans ces tumeurs (144-165-187-215).

Parmi les sujets rapportés dans cette étude, la sécrétion ectopique d'ACTH s'accompagnait d'une sécrétion anormale d'hormone anti-diurétique, chez l'un, de parathormone, chez l'autre.

Le mécanisme de sécrétion hormonale par ces tumeurs n'est pas élucidé. On a évoqué la possibilité de développements tumoraux à partir de cellules neuro-endocriniennes résiduelles (258). La derepression de certaines fonctions cellulaires au cours des processus néoplasiques semble procurer une explication plus plausible (144).

Aucun procédé étudiant les propriétés physico-chimiques, biologiques, immunologiques, de même que l'étude ultra-structurale des grains de sécrétion n'a jusqu'à présent permis de distinguer la substance à activité corticotrope sécrétée par ces tumeurs de l'ACTH hypophysaire (110-115-142).

Son affinité pour le récepteur surrénalien de l'adényl cyclase apparaît également identique (136)

Cette substance se montre capable de provoquer une hyperplasie des surrénales. Le fait a été observé chez 6 des sujets étudiés. Un 7ème présentait une hyperplasie polymicro-adénomateuse.

Les tumeurs sécrétantes sont le plus souvent de nature maligne (112-134-137-153-155-166-167-233-238).

Cependant, LIDDLE (144) sur une série de 88 malades étudiés rapporte 9 cas de tumeur bénigne dont l'ablation a provoqué une rémission définitive du syndrome de Cushing. Des faits identiques sont signalés (36-164-238). Chez une malade de la série de cette étude une rémission a pu être obtenue pendant 2 ans par l'ablation de la tumeur (153).
.../...

Le caractère autonome de la sécrétion ectopique d'ACTH est habituellement souligné (14-50-98-144-182-250-257-259).

Les variations exceptionnellement observées après métopirone (134-166), dexaméthasone (166) méritent d'être interprétées avec prudence, compte tenu des variations spontanées anarchiques de sécrétion de ces tumeurs.

Cette sécrétion endogène d'ACTH s'accompagne d'une inertie hypothalamo-hypophysaire confirmée par la diminution du contenu hypophysaire en ACTH (142).

La présence résiduelle d'une faible quantité d'ACTH n'est pas impossible, objectivée par une réponse modérée obtenue après lysine-vasopressine lors de 2 épreuves pratiquées dans cette série.

Des faits isolés identiques sont signalés (165-237).

L'association de l'absence de freination par de fortes doses de dexaméthasone (142-165) et de taux détectables et le plus souvent élevé d'ACTH plasmatique est considérée comme caractéristique du syndrome de Cushing paranéoplasique (14-61-135-142-179-182-259).

Dans tous les cas où elle a été étudiée, l'extraction de la tumeur, ou des métastases a permis de mettre en évidence une activité corticotrope élevée, supérieure à celle des tissus non tumoraux ou du plasma (36-95-134-137-142-155-165-179-187-215-233-238).

LIDDLE (142), dans une étude portant sur 37 cas, rapporte des taux d'ACTH plasmatique compris entre 0,4 et 25 mU/100 ml (normale < 0,5 mU/100 ml).

Les extraits de tumeurs contenaient entre 0,01 et 25 mU, d'ACTH par gramme, les extractions d'hypophyse de 0,7 à 19 mU/mg de tissu (un seul taux est estimé à 70 mU/mg - normale : 39 - 105 mU/mg).

D) Tumeurs surrénales

- 9 sujets sont étudiés avant surrénalectomie.

- 5 sont considérés comme porteurs d'un adénome

- 4 sujets ont subi une surrénalectomie

- Chez 2 sujets, la surrénalectomie a été bilatérale (erreur sur le côté de l'adénome).

Dans tous les cas le tissu surrénalien adjacent à l'adénome était atrophié. Cette atrophie a été également constatée sur la surrénale contro-latérale chez les sujets ayant subi une surrénalectomie bilatérale.

- 1 sujet a été traité par l'Elipten (247).

- 4 sujets sont considérés comme porteurs d'une tumeur maligne surrénale, autant que l'histologie permette d'affirmer le caractère malin.
(Chez un sujet le décès 6 mois après l'extirpation de la tumeur et l'existence de métastases ne laissent aucun doute sur la nature maligne de la tumeur).

L'activité corticotrope et le taux du cortisol plasmatique ont été déterminés dans les conditions basales 11 fois chez 9 malades (tableau XXV).

- 6 fois, l'ACTH n'est pas détectable.
- 4 fois, les taux observés sont à la limite des taux détectables, 0,12 - 0,12, 0,13 - 0,13 mU/100 ml.
- 1 fois, l'activité corticotrope est estimée à 0,2 mU/100 ml chez une enfant de 6 ans porteuse d'une tumeur maligne de la surrénale.

Le cortisol plasmatique est généralement élevé (moyenne : $31 \pm 5,29 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ - valeurs extrêmes : 13 - $59 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$).

L'étude des taux de cortisol au cours du nycthémère chez 4 malades, met en évidence l'absence de variations nycthémérales (tableau X).

(2 de ces malades ont été inclus bien qu'ils n'aient subi aucun dosage d'ACTH).

- Epreuves à la dexaméthasone (tableau X)

Chez 2 malades, l'administration de dexaméthasone à la dose de 2 mg, 4 fois par jour pendant 3 et 4 jours, ne permet pas d'obtenir une baisse du taux du cortisol plasmatique.

- Test au synacthène (tableau X)

Le synacthène permet d'obtenir une élévation du cortisol plasmatique chez un des deux sujets qui ont subi cette épreuve (43 à $85 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$).

- 4 sujets ont subi une épreuve à la LVP (tableau XI - tableau XXVI)

- Chez une malade le taux d'ACTH reste indétectable au cours de l'épreuve.
- Chez 1 malade dont le taux était estimé à 0,13 mU/100 ml avant l'épreuve, on n'observe pas d'élévation.

- Chez 2 malades, dont le taux d'ACTH est indétectable avant LVP on observe une discrète élévation 60' après l'injection de LVP (respectivement 0,22 et 0,37 mU/100 ml). Ceci pourrait faire évoquer la possibilité de la persistance d'une certaine réserve d'ACTH hypophysaire libérable par la LVP bien qu'il soit difficile de tenir compte des résultats de deux épreuves isolées.

Le cortisol plasmatique ne subit pas de variations notables au cours de ces épreuves.

- TABLEAU X -

TUMEURS SURRENALES

		9 H	11 H	14 H	18 H	22 H	24 H	4 H	9 H
F	OUI 1966	Adénome	32				24		27
F	ARA 1961	Carcinome			15		18	21	21
M	BRE 1909	Carcinome	21		17	20			19
F	VAL 1939	Carcinome		59	58	58	58	59	58

VARIATIONS MYCTHEMERALES DU CORTISOL PLASMATIQUE (μ g / 100 ml)

		taux de base	Dexamethasone 8 mg				Syracthène		
			1°jour	2°jour	3°jour	4°jour			
F	ANG 1921	Adénome	30	36	37	23	35	43	85
F	MAR 1932	Adénome	41		38				
F	NOR 1906	Carcinome					40	37	

EPREUVES A LA DEXAMETHASONE ET AU SYRACTHENE (CORTISOL PLASMATIQUE : μ g/100ml)

TUMEURS SURRENALES : AVANT SURRENALECTOMIE
MICROPOLYADÉNOMATOSES :

ÉPREUVES À LA LYSINE VASOPRESSIVE (10 U. IM)

F = Cortisol Plasmatique (μ g/100 ml) (T) = dosage par compétition
ACTH plasmatique (mU/100 ml)

TUMEURS				SURRENALES				MICROPOLYADÉNOMATOSES					
	AIG	F	MAR	ROI	F	VAL	LOT	MAZ	VAL	F	CAP		
	1921		1932	1921		1939	1955	1947	1953		1953		
	ACTH	F	ACTH	ACTH	F	ACTH	ACTH	ACTH	ACTH	F	ACTH		
0	43	0,13	41	ND	21	ND	10	ND	27	ND	35	0,26	
+ 5'					20		10		30	41	32	0,3	
+ 15'					15	0,22	9	ND	35	43	36	0,22	
+ 30'	40		42	ND	19	ND	9	ND	33	0,16	35	0,15	
+ 60'	46		37		20	0,37	51		22	46	38		
+ 90'	44	0,13	41	ND	19		50		26	48	37		

- Commentaires :

La corticothérapie endogène massive réalisée par la sécrétion stéroïdienne des tumeurs surrénales provoque une inhibition du système hypothalamo-hypophysaire qui obéit normalement au mécanisme de rétro-régulation par le taux du cortisol circulant. Ceci se traduit par les taux habituellement non détectables, ou bas, d'ACTH observés (14-106-135-143-179-182-232-241-259).

Le caractère autonome de la sécrétion surrénale est objectivée par l'impossibilité d'obtenir une freination par la dexaméthasone (50-98-140-257-259), l'absence habituelle de réponse à la métopirone (50-140-232-259) ou à la lysine-vasopressine (19-50-227-249-257).

L'administration d'ACTH exogène permet parfois d'obtenir une élévation des stéroïdes urinaires (42-259).

Des réponses positives à la métopirone signalées (52-192) permettent de penser qu'exceptionnellement il pourrait persister une certaine réserve hypophysaire en ACTH.

E) Micropolyadénomatoses

- Taux de base :

L'activité corticotrope et le taux du cortisol plasmatique ont été déterminés 5 fois chez 5 sujets avant surrénalectomie (tableau XXV)

- Chez 4 sujets le taux d'ACTH est indétectable.
- Chez 1 sujet il est estimé à 0,26 mU/100 ml.
(Ce dernier sujet développera une tumeur hypophysaire après surrénalectomie).

Le taux du cortisol plasmatique est généralement élevé : 29 - 35 - 51 µg/100 ml (méthode fluorométrique de DE MOOR) 10 - 27 µg/100 ml (dosage par compétition).

Quatre sujets ont subi une épreuve à la LVP (tableau XI - tableau XXVI)

- Chez 2 sujets, le taux d'ACTH, indétectable avant LVP, reste indétectable pendant l'épreuve (LOT., VAL.).
- Chez le 3ème, le taux d'ACTH, indétectable avant LVP, s'élève légèrement (0,16 mU/100 ml) 30' après LVP.
- Chez le 4ème sujet, le taux d'ACTH estimé à 0,26 mU/100 ml avant LVP, passe à 0,30 mU/100 ml. Ce malade développera une tumeur hypophysaire.

Les variations du cortisol plasmatique sont négligeables pendant ces quatre épreuves.

- Commentaires :

Les taux d'ACTH bas observés chez 4 de ces malades atteints de micropolyadénomatoïse (dont les éliminations urinaires s'étaient avérées par ailleurs peu freinables par la dexaméthasone) ainsi que l'absence de réponse à la LVP chez 3 des sujets, s'avèrent en accord avec les constatations de certains auteurs qui retiennent le caractère autonome de la sécrétion glycocorticoïde dans la micropolyadénomatoïse surrénalienne (77-163-169).

Chez la 5ème malade, le taux détectable d'ACTH laisse entrevoir la possibilité d'un contrôle hypothalamo-hypophysaire dont le rôle sera discuté au chapitre suivant (32-41-125-138).

II - ETUDE DE L'ACTIVITE CORTICOTROPE ET DE SA REGULATION DANS LA MALADIE DE CUSHING ET LA POLYMICROADENOMATOSE APRES ACTION THERAPEUTIQUE SUR L'HYPERCORTICISME.

A) 59 sujets sont étudiés :

- 43 maladies de Cushing
- 12 micropolyadénomatoses
- 4 tumeurs surrénales.

Les sujets qui ont subi un traitement orienté uniquement sur l'hypophyse seront étudiés dans un chapitre séparé.

B) Maladies de Cushing après surrénalectomie sans signes de tumeur hypophysaire.

- 43 malades sont étudiés après traitement à visée surrénalienne.

Parmi ceux-ci, 7 ont développé une tumeur hypophysaire et seront étudiés dans un chapitre ultérieur.

1 - Parmi les 36 malades qui ne développent pas de signes cliniques de tumeur hypophysaire pendant la période d'observation :

- 7 sont étudiés après traitement par les anticorticoïques (82-102-159-245).
- 5 sont étudiés après surrénalectomie chirurgicale unilatérale.

- 27 sont étudiés après surrénalectomie chirurgicale bilatérale.
(dans ce dernier groupe on retrouve 2 malades déjà étudiés après Op'DDD et 1 malade étudié après surrénalectomie unilatérale).

En fait, il paraît plus intéressant d'envisager l'évolution des troubles lors de deux circonstances différentes :

a) la fonction corticosurrénale n'a pas été totalement supprimée par la thérapeutique.

b) Il ne persiste aucune activité corticosurrénalienne : que la surrénalectomie ait été chirurgicale ou chimique, elle a provoqué une suppression complète de la fonction corticosurrénale.

Le critère essentiel retenu pour affirmer cette suppression complète a été l'absence d'élévation des 17 DHCS urinaires ou du cortisol plasmatique après stimulation par le synacthène ou l'ACTH (l'élévation de l'ACTH plasmatique après LVP a été considérée comme une stimulation par l'ACTH endogène dans certains cas).

Il a été tenu compte également de la nécessité d'un traitement substitutif important, de la survenue d'accidents d'insuffisance surrénale aiguë lors des tentatives de sevrage, de l'existence de taux très bas de cortisol plasmatique lors des épreuves, c'est-à-dire environ 15 heures après l'arrêt du traitement substitutif.

- 20 sujets répondent à ces critères (tableau XII)

- 20 sujets sont étudiés après surrénalectomie incomplète (dont 5 après surrénalectomie chirurgicale unilatérale).

(certains sujets sont étudiés successivement dans les deux conditions).

2 - Les prélèvements pour les dosages ou les épreuves sont pratiqués à 9 heures le matin. Les résultats des dosages d'ACTH ne sont interprétables que dans la mesure où le malade reçoit un traitement substitutif lui apportant des quantités physiologiques de cortisol et que le délai entre la dernière prise et l'examen est précisé (14). Le traitement substitutif est donc poursuivi jusqu'à 17 heures la veille de l'épreuve et le délai entre la dernière prise et le début des épreuves n'excède pas 16 heures. Certains malades ne peuvent supporter cette interruption et la poursuite du traitement le jour des dosages rend compte de taux de cortisolémie élevés chez les sujets surrénalectomisés.

3 - Taux de base après surrénalectomie (tableau XXV)

Après surrénalectomie unilatérale, la valeur moyenne de l'ACTH mesurée 6 fois chez 5 malades est estimée à 0,29 mU/100 ml (valeurs extrêmes 0,12 - 0,4 mU/100 ml), le cortisol plasmatique reste élevé : 27,8 µg/100 ml - valeurs extrêmes 11 - 42 µg/100 ml.

Après surrénalectomie incomplète, la valeur moyenne de l'ACTH (déterminée 25 fois chez 13 malades) est estimée à 0,47 mU/100 ml - valeurs extrêmes ND - 4.

.../...

- TABLEAU XII -

MALADIES DE CUSHING APRES SURRENALECTOMIE - Critères retenus
pour affirmer la surrenalectomie complète

		absence de réponse au synacthène ou à l'ACTH.	Cortisol plasmati- que inférieur ou égal à 6 µg/100ml par 15 h après arrêt du traitement substitutif.	Doses élevées de traitement sub- stitutif indis- pensables.	Accident d'insuf- fissance surrénale aigüe.
F	BAR 1924	+	+		
F	CAI 1931	+		+	
F	COG 1914				+
F	COU 1912	+	+		
M	CRE 1951			+	
F	DEC 1926	+			
F	DEC 1931	+	+		
M	DUB	+	+		
F	GRO 1925	+		+	
F	LEC 1914		+	+	
M	LUN 1950	+	+	+	
M	FAL 1929		+		
F	PON 1919	+			
F	POU 1946	+	+		
F	REN 1953	+	+		
M	BAR 1935	+	+		
F	SUL 1932	+			
F	SUQ 1960	+			+
M	THU 1936	+			
F	PAM 1942	+			

Le cortisol plasmatique, déterminé chez 12 sujets, 16 heures après l'arrêt du traitement substitutif est dosé 24 fois (valeur moyenne : $25,91 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ - valeurs extrêmes $9 - 42 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$).

Les résultats de 2 sujets de cette série sont exclus des moyennes, car ces malades ne reçoivent pas de traitement substitutif :

Chez l'un, 3 ans après surrénalectomie chirurgicale le cortisol plasmatique est à $4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ et l'ACTH à $1,7 \text{ mU}/100 \text{ ml}$.

Chez l'autre, 4 mois après le début d'un traitement par l'Op'DDD, le cortisol plasmatique est trouvé à $38 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ et l'ACTH à $1,8 \text{ mU}/100 \text{ ml}$, après 7 mois de traitement, alors que le taux de sécrétion du cortisol est normal, l'activité corticotrope est estimée à $5,2 \text{ mU}/100 \text{ ml}$ (cortisol $14 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$). On peut estimer que les taux élevés d'ACTH correspondent à une stimulation maximale nécessaire pour assurer la sécrétion d'une surrénale partiellement détruite.

Chez le 2ème malade une rechute, après l'arrêt de l'Op'DDD, est traduite par une diminution des taux d'ACTH ($0,4 - 0,2 - 0,3 \text{ mU}/100 \text{ ml}$) accompagnant une élévation du taux de cortisol plasmatique ($33 - 27 - 35 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$). Après cobaltothérapie hypophysaire, l'évolution se fait vers une rémission, stable depuis 5 ans (cortisol $1,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ - ACTH : ND).

L'activité corticotrope et le cortisol plasmatique ont été dosés 35 fois chez les 20 malades répondant aux critères de suppression complète de la fonction surrénale.

Le délai après surrénalectomie varie de 1 mois à 11 ans.

La valeur moyenne des taux d'ACTH est de $1,22 \text{ mU}/100 \text{ ml}$. Les taux observés sont largement dispersés puisqu'ils s'étagent entre $0,18$ et $6 \text{ mU}/100 \text{ ml}$.

Lorsque l'on étudie les taux d'ACTH en fonction du délai après surrénalectomie (tableau XIII) la moyenne observée chez 9 sujets est de $0,59 \text{ mU}/100 \text{ ml}$ entre le 1er et le 6ème mois, $1,32 \text{ mU}/100 \text{ ml}$ entre le 7ème et 24ème mois, chez 9 sujets, $1,77 \text{ mU}/100 \text{ ml}$ après le 24ème mois chez 10 sujets.

La répartition de ces mesures est également dispersée et n'obéit pas à la loi de normalité. L'expression logarithmique des résultats permet d'obtenir une répartition normale (méthode graphique des effectifs cumulés), il est cependant impossible d'établir une corrélation entre les logarithmes des taux d'ACTH et le délai écoulé avec surrénalectomie ($r = 0,23 - t = 1,22$). Ce fait est probablement expliqué par les potentiels évolutifs très variables de la maladie.

La moyenne des taux de cortisol plasmatique (30 dosages chez 16 malades) est de $8,6 \pm 1,4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ - valeurs extrêmes : $2 - 21 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

MALADIES DE CUSHING APRES SURRENALECTOMIE, SANS SIGNES DE TUMEUR HYPHYSAIRE - Taux d'ACTH plasmatique

(mU / 100 ml) en fonction du délai après surrenalectomie

1 à 6 mois		6 à 24 mois		Plus de 24 mois	
délai en mois	A.C.T.H. plasmétique	délai en mois	A.C.T.H. plasmétique	Délai en mois	A.C.T.H. plasmétique
GRO F 1925	0,60 F	COU 1912	0,50 F	SUL 1932	0,85 F
THU M 1936	0,18 F	GRO 1925	0,30 F	SUQ 1960	1,30 F
SUQ F 1960	0,51 M	DUB	1,30 F	COG 1914	0,19 F
KEN F 1953	1,1 F	LEC 1914	0,34 F	POU 1946	0,90 F
BAR M 1935	0,26 M	LUN 1950	0,25 M	CRE 1951	5 M
DEC F 1931	0,50 M	FAL 1929	2,1 F	BAR 1924	0,20 F
PAM F 1942	0,55 F	SUL 1932	0,80 F	DEC 1926	0,23 F
SUL F 1932	1,4 M	FAL 1929	5 F	CAI 1931	6 F
LEC F 1914	0,20 F			PON 1919	1,30 F
Moyenne	0,59		1,32		1,77

La comparaison des taux d'ACTH par le test de KRUSKAL et WALLIS permet d'affirmer que les sujets porteurs de maladie de Cushing avant surrénalectomie, après surrénalectomie unilatérale, après suppression incomplète et après suppression complète de la fonction surrénalienne n'appartiennent pas à la même population ($H = 12$ p < 0,01).

Lorsque ces séries de malades sont étudiées deux à deux par le test de MANN et WHITNEY, les constatations suivantes apparaissent :

- La comparaison des taux d'ACTH des sujets non surrénalectomisés, ou ayant subi une surrénalectomie unilatérale ne permet pas d'affirmer que ces sujets appartiennent à des séries différentes

- Par contre, la comparaison des taux d'ACTH des sujets non surrénalectomisés ou ayant subi une surrénalectomie incomplète permet d'affirmer que ces sujets appartiennent à des populations différentes ($t = 3,4$ - p < 0,01).

- Il en est de même pour la comparaison des taux d'ACTH observés chez les sujets ayant subi une surrénalectomie incomplète, ou incomplète ($t = 1,96$ - p < 0,05).

- Mis à part le cas des surrénalectomies unilatérales, on observe donc une élévation du taux d'ACTH après surrénalectomie, d'autant plus importante que la suppression de la fonction surrénalienne est complète.

- L'activité corticotrope ainsi étudiée chez une même malade lors de 3 circonstances :

- après 4 mois de traitement inefficace par l'Op'DDD,
- 1 mois après surrénalectomie unilatérale,
- 3 mois après exérèse du moignon surrénalien restant et d'une enclave de tissu surrénalien aberrant dans le ligament large (28-69)

illustre cette progression (figure 6). On peut noter également la persistance d'anomalie des variations nycthémérales des taux d'ACTH.

4 - Epreuves à la dexaméthasone :

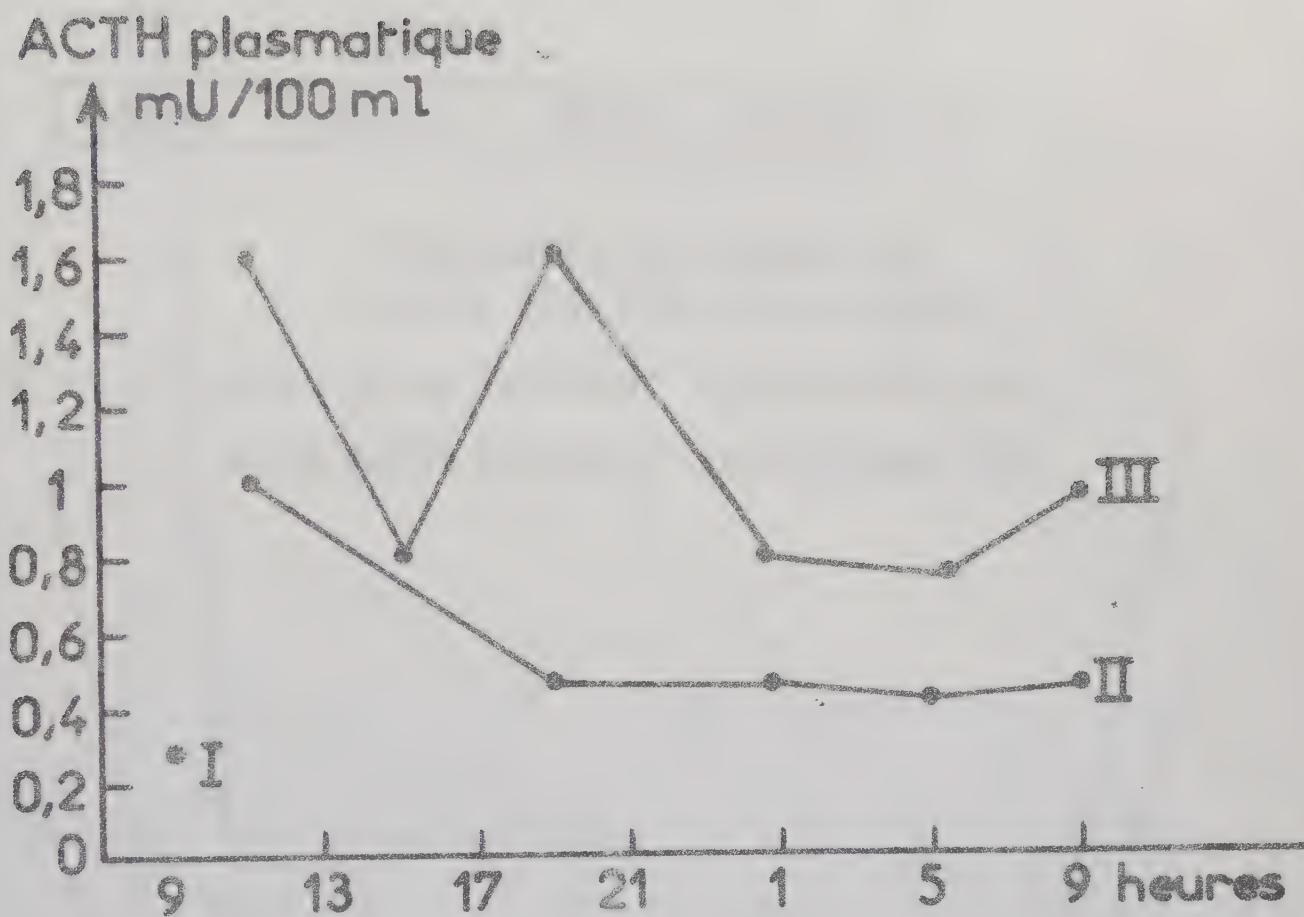
L'ACTH plasmatique est dosée avant et après freination forte (2 mg de dexaméthasone - 4 fois/jour) chez 2 malades.

- Chez l'un, 12 ans après surrénalectomie complète l'ACTH estimée à 0,3 mU/100 ml avant dexaméthasone, devient indétectable.

- Chez l'autre, 3 ans après surrénalectomie, l'ACTH estimée à 1,7 mU/100 ml, s'effondre à 0,16 mU/100 ml après dexaméthasone (figure 7).

5 - Epreuves à la lysine-vasopressine (tableau XXVI)

Deux épreuves sont pratiquées après surrénalectomie unilatérale, chez 2 malades (tableau XIV). L'ACTH s'élève de 0,4 à 1,4 mU/100 ml et le cortisol de 47 à 118 µg/100 ml chez l'une. L'ACTH de 0,14 à 0,3 mU/100 ml alors que le cortisol ne subit pas de variation, chez l'autre (Il est possible qu'en raison du pic tardif (+ 60') d'ACTH, le pic de cortisol n'ait pas été décelé).



ACTH plasmatique chez une malade (REN.F.I953.)

porteuse d'une maladie de Cushing.

I. après 4 mois de traitement par Op'DDD.

II. 1 mois après Surrénalectomie subtotale.

III. 3 mois après Surrénalectomie totale.

FIGURE 6.

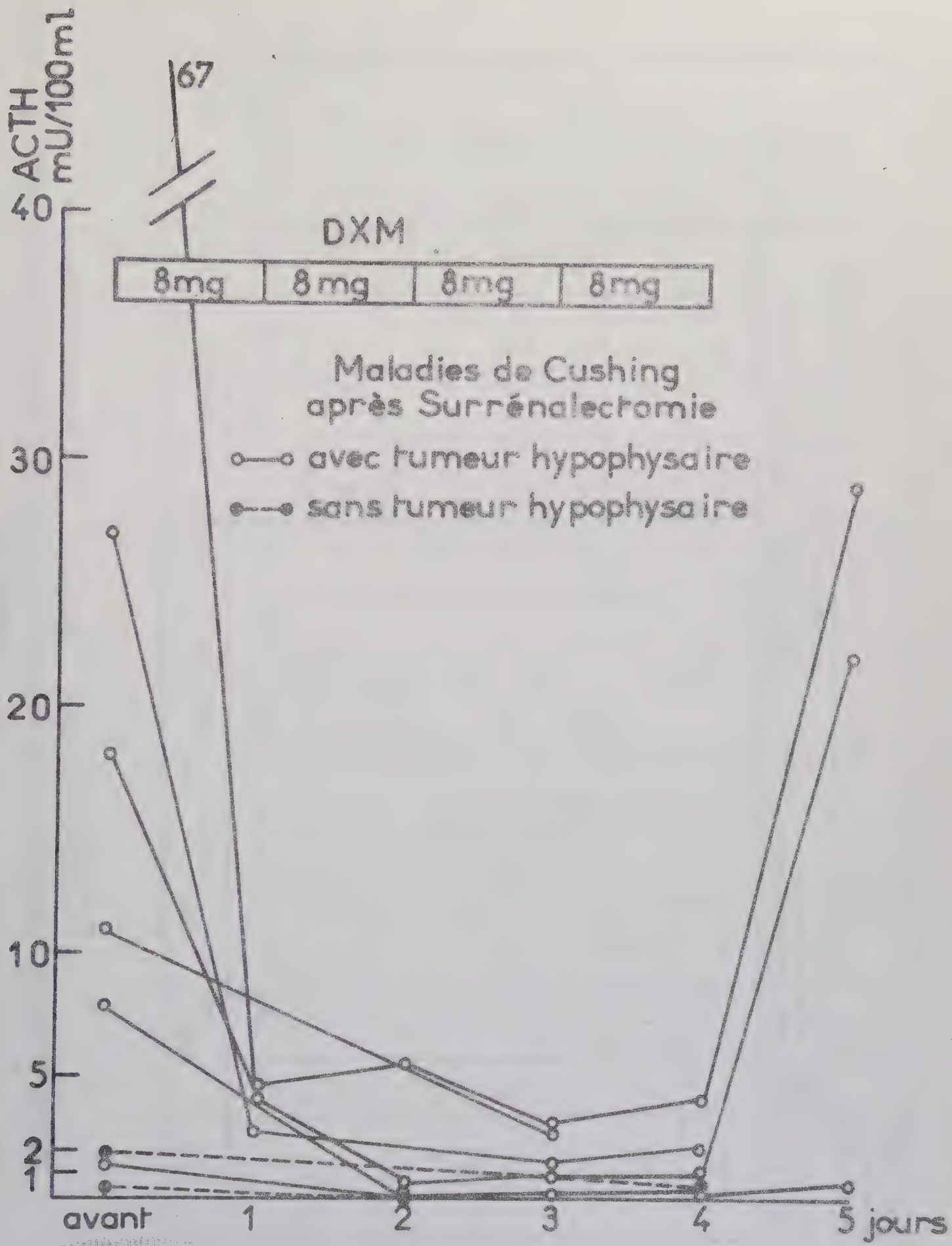


FIGURE 0.7

MALADIES DE CUSHING - EPREUVE A LA LYSINE VASOPRESSIVE (10 U.I.) APRES SURRENALECTOMIE UNILATERALE OU INCOMPLETE

F = Cortisol plasmatique ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) (T) = dosage par compétition
 ACTH : mU / 100 ml

	HER 1928		STO 1931		DAV 1922		LAC 1936		LEF 1944		VEY 1956		VEY 1956	
	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F (T)	ACTH	F (T)	ACTH
0	47	0,4	30	0,14	27	N.D.	17	0,15	36	0,23	30	0,35	28	0,7
+ 5'	44						24	0,23			25		26	
+ 15'	70	1,4	27	N.D.	28	N.D.	19	0,6	32	0,17	29	1,1	30	1
+ 30'	118	0,9	24	0,2	28	N.D.	29	1,9	35	0,23	31	0,5	12	0,95
+ 60'	65	1,2	21	0,3	30		36		29	0,23	28		9	0,52
+ 90'	50		20		25		35		43		36		11	
Type de traitement	Surrénalectomie bilatérale		Surrénalectomie unilatérale		op'DDD		Surrénalectomie subtotale op'DDD-cobalt.		Surrénalect. bilatérale totale		op'DDD		op'DDD	
délai après premier traitement	5 ans		5 ans		6 ans		13 ans		5 ans		21 mois		28 mois	

Cinq épreuves sont pratiquées chez 4 sujets après suppression incomplète de la fonction corticosurrénalienne (tableau XIV)

Les taux d'ACTH dispersés avant l'épreuve (ND à 0,7mU/100ml) subissent des augmentations variables (0 à 1,75mU/100ml), les taux après LVP s'étageant entre ND et 1,1.

Dix épreuves sont pratiquées chez 9 malades après suppression complète de la fonction corticosurrénalienne (tableau XV)

L'ACTH s'est élevée de $0,66 \pm 0,04$ à $1,14 \pm 0,2$ mU/100ml. La moyenne des pourcentages d'augmentation des taux d'ACTH après LVP est de 90% (figure 10.

Le cortisol plasmatique subit des variations minimales (6,9 à 9,8 g/100ml) 4

C) Micropolyadénomatose après surrénalectomie

- sans signes cliniques de tumeur hypophysaire.

1) 9 sujets sont étudiés dans un délai variant entre 1 mois et 10 ans après surrénalectomie.

Toutes les surrénalectomies ont été complètes, si l'on s'en réfère aux critères utilisés antérieurement.

2) L'activité corticotrope en dehors de toute stimulation est estimée 11 fois chez 9 malades (tableau XXV).

Elle est détectable 9 fois, dépassant 0,4mU/100ml 8 fois. La valeur moyenne est $0,46 \pm 0,1$ mU/100ml (valeurs extrêmes : ND - 1,2mU/100ml).

Un des sujets (HAM...) dont l'activité corticotrope est non détectable 4 mois après la surrénalectomie, développera une tumeur hypophysaire 3 ans plus tard.

Le cortisol plasmatique est généralement effondré. Valeur moyenne de 6 dosages en fluorométrie chez 5 sujets : $8,8 \pm 2,38$ µg/100ml (valeurs extrêmes 0,5 (dosage par compétition) 19 µg/100ml).

3) Epreuve à la lysine vasopressine (tableau XXVI)

4 sujets ont subi 5 épreuves à la lysine vasopressine (tableau XVI)

L'ACTH plasmatique s'élève dans tous les cas et passe en moyenne de 0,47 à 0,9mU/100ml.

La moyenne des pourcentage d'augmentation de l'ACTH est du même ordre que celle observée chez les sujets porteurs de la maladie de Cushing après surrénalectomie complète (100%) (figure 10).

.../...

MALADIES DE CUSHING APRES SURRENALECTOMIE COMPLETE - PAS DE SIGNES DE TUMEUR HYPOPHYSIAIRE -

EPREUVE A LA LYSINE VASOPRESSIVE (100. IM)

F = Cortisol plasmatique ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) - (T) = dosage par compétition - A.C.T.H. : mU / 100 ml

	DEC	DEC	GRO	GRO	LUN	POU	REN	SUL	SUQ	THU
	F 1926	F 1931	F 1925	F 1925	M 1950	F 1946	F 1953	F 1932	F 1960	M 1936
	ACTH	ACTH	ACTH	ACTH	ACTH	ACTH	ACTH	ACTH	ACTH	ACTH
	(T)	(T)						(T)		(T)
0	25	0,3	2	0,5	6	0,25	4	0,9	6	0,18
+ 5'	19	0,6	2		9	0,23	4		3	
+ 15'	19	1,3	3	0,5	7	0,7	3	1,4	9	0,5
+ 30'	22	0,85	1	0,4	6	0,9	3	1,2	6	1,1
+ 60'	23	0,8	1	0,45	6	0,4	3	1,2	8	0,43
+ 90'	30		1		4			6	8	
Traitement	Surrénalect. bilat. totale	Surrénalect. bilat. totale	Surrénalect. bilat. totale	Surrénalect. bilat. totale	Surrénalect. bilat. totale	Surrénalect. bilat. totale	op'DDD-Surrénal. subtotale complétée	Surrénalectomie bilatérale totale		
Délai après surrénal. complète	12 ar. 3	4 mois	10 mois	3 ans	14 mois	3 ans	3 ans	3 ans	3 ans	

- TABLEAU XVI -

MICROPOLYADENOMATOSE (sans signes de tumeur hypophysaire) APRES SURRENALECTOMIE - EPREUVES A LA LYSINE VASOPRESSIVE (10 U.IM)

F = Cortisol plasmatique (μ g/100 ml) (T) = dosage par compétition

ACTH : mU / 100 ml

	MAZ M 1947		RIV (1) F 1932		RIV (2) F 1932		VAL F 1963		CAP F 1953	
	F (T)	ACTH	F	ACTH	F (T)	ACTH	F (T)	ACTH	F (T)	ACTH
0	1	0,4	10	0,5	14	0,6	3	0,17	2	0,7
+ 5'	0				13		4		2	
+ 15'	0	0,43			14	0,9	4	0,37	2	0,6
+ 30'	0		10	1,5	17	0,8	4	0,4	1	1,6
+ 60'	0		8	1,5	12		4		1	0,9
+ 90'	1		8	1	13		5		2	
Délai après Surré- nalect.	3 mois		20 mois		3 ans		8 mois		4 mois	

D) Tumeurs hypophysaires après surrénalectomie

1) 12 sujets étudiés développent une tumeur hypophysaire après surrénalectomie.

L'examen histologique des surrénales a mis en évidence :

- 6 fois une hyperplasie bilatérale des surrénales.
- 5 fois une polymicro-adénomatose.
- Le 12ème malade n'a pas eu de contrôle histologique (traitement par les anticortisoliques).

2) Taux de base (tableau XXV)

L'activité corticotrope a été estimée 21 fois chez 11 malades.

Dans tous les cas, les chiffres obtenus sont considérablement élevés. Un seul taux est inférieur à 1 mU/100 ml. Quinze taux sont supérieurs à 6 mU/100 ml, chiffre le plus élevé observé après surrénalectomie pour maladie de Cushing, sans signes de tumeur hypophysaire.

La moyenne des taux est 18 ± 6 mU/100 ml (valeurs extrêmes 0,7 - 77 mU/100 ml).

Le cortisol plasmatique est généralement abaissé (moyenne : $9,7 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ - valeurs extrêmes : 3 - $29 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$).

3) Les variations nycthémérales de l'ACTH ont été déterminées chez une malade. On observe un pic d'ACTH à 13 heures, traduisant la persistance des anomalies du rythme circadien (figure 8).

4) Epreuves à la dexaméthasone (tableau XVII)

Chez les 6 malades étudiés la dexaméthasone (2 mg 4 fois par jour) provoque une diminution importante du taux d'ACTH, qui n'atteint pas cependant les taux observés chez les sujets normaux. Après l'interruption de la dexaméthasone, le taux d'ACTH atteint rapidement des niveaux élevés (figure 7).

- Freination faible :

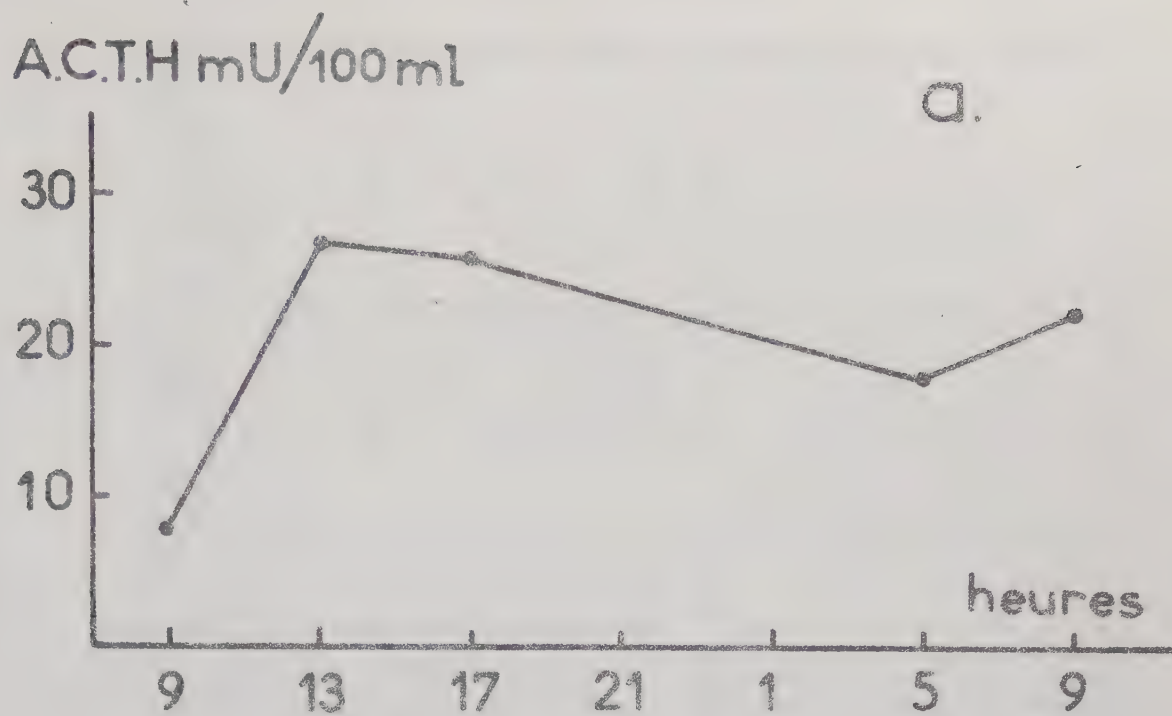
Chez un malade, avant et après 2 jours de dexaméthasone, à la dose de 2 mg en 4 prises, le taux d'ACTH reste à 1 mU/100 ml, chez l'autre, la dose de 3 mg ne provoque pas de freination (figure 8).

5) Epreuves à la lysine-vasopressine (tableau XXVI)

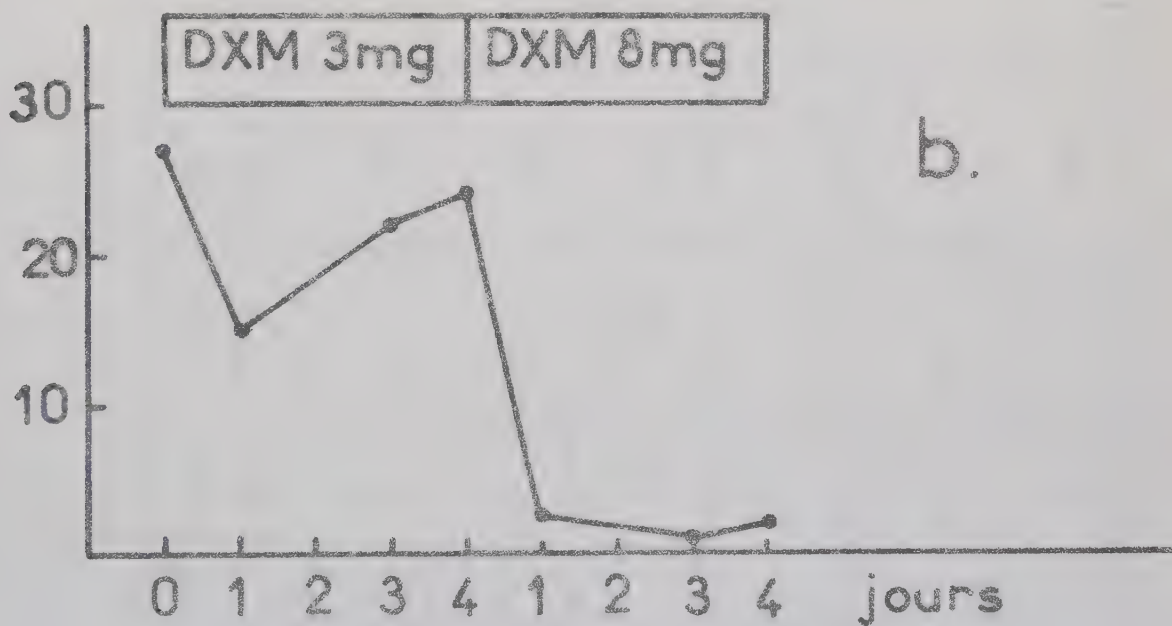
Les 11 malades étudiés subissent 13 fois une épreuve à la lysine-vasopressine - tableau XVIII (A et B).

Malgré le taux très élevé de l'ACTH plasmatique avant LVP (moyenne : 21,4 mU/100 ml), la moyenne des pourcentages d'augmentation de l'ACTH après LVP est considérablement plus élevée que chez les sujets surrénalectomisés sans signe de

.../...



a) Variations nycthémérales de l'ACTH plasmatique.



b) Freinage par la Dexaméthasone.

MALADIE DE CUSHING. TUMEUR HYPOPHYSAIRE
APRES SURRENALECTOMIE . (SAL. F. 1935.)

FIGURE 8.

- TABLEAU XVII -

MALADIES I : CUCHING APRES SURRENALECTOMIE - TUMEURS HYPOPHYSAIRES - FREINATION PAR LA DEXAMETHASONE (DXM) ~ 2mg

toutes les 6 heures - Taux d'ACTH (mU / 100 ml) - DUC* : 5,5 mg/24 heures.

	avant DXM	DXM 8 mg	DXM 8 mg x 2	DXM 8 mg x 3	DXM 8 mg x 4	24 h après la dernière prise	48 heures après la dernière prise
DUC*							
F 1933	18	4	0,5	0,6	0,7	22	25
GOM							
F 1934	67	4,3	5,2	3	5	27	27
LEG							
M 1939	1,4		N.D.		N.D.	0,4	0,3
PRE							
F 1940	11			3			
SAL							
F 1935	27	2,7		1,3	2		
MAR							
M 1919	8		N.D.				

- TABLEAU XVIII - A -

MALADIES DE CUSHING APRES SURRENALECTOMIE - SUJETS PORTEURS DE TUMEURS HYPOPHYSAIRES - EPREUVES A LA LYSINE

VASOPRESSIVE (10 U.I.M.)

F = (ortisol plasmatique (µg/100 ml) - (T) = dosage par compétition

ACTH : mU/100 ml

	FOU		GOM		LEG (1)		LEG (2)		LEG (3)		MAR (1)		MAR (2)	
	F	1956	F	1944	M	1939	M	1939	M	1939	M	1919	M	1919
	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F (T)	ACTH	F (T)	ACTH	F	ACTH	F	ACTH
0	5	7	14	77	17	1,4	4	0,7	7	1	6	20	29	8
+ 5'	5	10	16	127	14		5		6		8		23	
+ 15'	3	15	17	114	15	6	3	5	7	7	6	16	22	18
+ 30'	6	13	14	200	13	12	4	6	7	7	6	27	21	17
+ 60'	5	18	15	125	14	3,4	4	2	6		5	23	20	24
+ 90'					14		4		5				19	15
délai après surrénalectomie	31 mois		53 mois		4 mois		34 mois		42 mois			14 mois		18 mois

TABLEAU XVIII - B

(* micropolyadénomatoze) (CAI ? pas de signes cliniques tumoraux.)

	SAL	PRE	CAP *	ELAM *	LUT *	DUC *	CAI ?
	F 1935 F	1940 F	1953 F	1944 F	1933 F	1953 F	1931 F
	F ACTH F	ACTH F (T)	ACTH F (T)	ACTH F (T)	ACTH F	ACTH F	ACTH F
0	6 4	17 5	13 6	27 5	8 10	23 6	8 6
+ 5'			5 5	5 5	9 9		6 8
+ 15'		18 5	24 5		35 9	146 3	5 18
+ 30'	4 180	15 15	18 5	78 5	32 9	78 4	7 26
+ 60'	4 176	14 2		85 5	10 8		7 20
+ 90'	10 70	15 2		44 1	10 10	3 3	7 7
délai après surrénalectomie.	30 mois	5 ans	14 mois	24 mois	5 ans	4 ans	

tumeur hypophysaire (425 %) et le taux moyen des pics après LVP est de 77,9 mU/100 ml. (valeurs extrêmes : 6 - 200 mU/100 ml)(figures 10 et 11).

Les variations du cortisol sont nulles ou négligeables.

6) Un certain nombre de sujets étudiés alors qu'ils sont porteurs de signes cliniques de tumeur hypophysaire avaient été étudiés antérieurement.

a) Six ont été étudiés avant surrénalectomie et leur taux d'ACTH déterminé 11 fois est du même ordre que les taux observés dans la maladie de Cushing avant surrénalectomie (moyenne $0,23 \pm 0,05$ mU/100 ml - valeurs extrêmes : ND - 0,49)

Les cortisols plasmatiques sont évidemment élevés ($40,6 \pm 5 \mu$ g/100 ml)

Quatre épreuves à la lysine vasopressine ont été pratiquées chez quatre sujets. Leurs résultats (signalés auparavant) sont identiques à ceux observés chez les autres malades porteurs de maladie de Cushing non surrénalectomisés, seul un sujet sort de la série, l'ACTH estimée à 0,21 mU/100 ml avant LVP, s'élève à 5 mU/100 ml après LVP.

b) Quatre sujets ont subi 5 épreuves à la lysine vasopressine après surrénalectomie (délai 3 mois à 3 ans) alors qu'ils ne présentaient encore aucun signe clinique de tumeur hypophysaire (ces signes apparaîtront dans un délai compris entre 4 mois et 18 mois après l'épreuve (tableau XIX).

Les taux obtenus sont encore très dispersés (0,7 à 20 mU/100 ml avant LVP, moyenne 5,2 mU/100 ml, 1,6 à 46 mU/100 ml, moyenne 18 mU/100 ml après LVP), mais nettement plus élevés que chez les sujets qui ne développent pas de tumeur hypophysaire dans la période d'observation.

Chez une malade surrénalectomisée 11 ans auparavant, en l'absence de tout signe de tumeur hypophysaire, les résultats de l'épreuve à la LVP sont superposables à ceux des sujets porteurs de tumeur, (ACTH plasmatique : 6 mU/100 ml avant LVP, 26 mU/100 ml après - pourcentage d'augmentation 330 %).

Deux ans après cette épreuve, la malade ne présente toujours aucun signe clinique de tumeur expansive.

E) Commentaires

La suppression de l'hypercorticisme par la chirurgie ou par les anti-cortisoliques, provoque une extériorisation du trouble hypothalamo-hypophysaire.

Malgré le maintien de taux physiologiques de cortisol par le traitement substitutif, tous les auteurs qui ont dosé l'ACTH circulante ont trouvé des taux élevés.

1 - Taux de base d'ACTH

a) Après surrénalectomie pour hyperplasie bilatérale diffuse des surrénales, les taux observés sont en général élevés, voire très élevés (14-18-61-146-

- TABLEAU XIX -

MALADIE DE CUSHING APRES SURRENALECTOMIE - EPREUVES

A LA L.V.P. (10 U. IM)

EPREUVES PRATIQUEES ENTRE LA SURRENALECTOMIE ET L'APPARITION DE SIGNES
CLINIQUES DE TUMEUR HYPOPHYSIAIRE.

	FOU		MAR		MAR		LUT		CAP	
	F	1956	M	1919	M	1919	F	1933	F	1953
	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F _(T)	ACTH
0	10	3	11	3	6	20	7	5	2	0,7
+ 5'	10	2	12	7	8		6	6	2	
+ 15'	9	5	13	8	6	16	6	8	2	0,6
+ 30'	9	2,5	10	13	6	27	6	46	1	1,6
+ 60'	9	2,5	12	13	6	23	7	31	1	0,9
+ 90'	10				5		6	10	2	
délai après surrénalectomie	18 mois		8 mois		14 mois		3 ans		4 mois	
délai avant les signes de tumeur hypophysaire	6 mois		10 mois		4 mois		18 mois		14 mois	

F = Cortisol plasmatique (μ g/100 ml)

ACTH plasmatique (mU/100 ml)

179-261-263). Il est difficile de comparer les résultats des divers auteurs en raison des différentes techniques utilisées, mais les valeurs rapportées restent habituellement inférieures au centuple des valeurs normales, soit du même ordre que celles qui ont été observées dans cette série.

b) Un problème particulier est posé par les micropolyadénomatoses après surrénalectomie :

- Les taux d'ACTH rapportés dans la série étudiée sont en effet habituellement élevés après surrénalectomie. Des constatations identiques sont signalées (41-146-163).

La comparaison des taux d'ACTH plasmatique observés après surrénalectomie complète ayant révélé une micropolyadénomatose ou une hyperplasie bilatérale diffuse des surrénales, par test de MANN et WHITNEY, permet d'affirmer que ces sujets ne proviennent pas de séries différentes.

Lorsque l'on se réfère aux résultats obtenus avant surrénalectomie (ACTH non détectable, absence de réponse à la LVP) on peut envisager l'hypothèse que la micropolyadénomatose est le résultat d'une stimulation exagérée des glandes surrénales, d'origine hypothalamo-hypophysaire, aboutissant à une sécrétion autonome d'hormones cortico-surrénaliennes.

Après surrénalectomie le trouble hypothalamo-hypophysaire est à nouveau susceptible de s'extérioriser (32-41).

L'amélioration transitoire obtenue parfois par la cobaltothérapie hypophysaire avant surrénalectomie (138) ainsi que la constatation de tumeurs hypophysaires après surrénalectomie (29-32-37) apportent des arguments positifs à cette hypothèse. La forte proportion de tumeurs hypophysaires observée dans la série étudiée est à noter, mais il convient de tenir compte du mode de recrutement des malades dans son interprétation.

Certains auteurs cependant rejettent l'existence d'un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire dans cette affection (77-163-169).

c) Lorsqu'il existe des signes cliniques de tumeur hypophysaire, les taux de base d'ACTH plasmatique atteignent en moyenne dans cette série le centuple de la valeur normale. Des élévations du même ordre, voire beaucoup plus importantes sont rapportées (14-29-58-135-136-145-179-205-229).

2 - Freination par les glucocorticoïdes

Qu'il existe ou non des signes de tumeur hypophysaire, il est possible d'obtenir une diminution des taux d'ACTH plasmatique par de fortes doses de corticoïdes (146-179-229-254-263).

La diminution du taux d'ACTH plasmatique, sinon son retour à des valeurs normales, nécessite cependant des doses de corticoïdes qui si elles étaient administrées longtemps, reproduiraient le syndrome de Cushing.

La persistance de cette difficulté à obtenir une freination hypothalamo-hypophysaire chez les sujets atteints de maladie de Cushing surrénalectomisés a été bien démontrée par WILLIAMS (261).

Cet auteur a étudié dans les mêmes conditions de traitement substitutif 10 sujets atteints de maladie de Cushing surrénalectomisés et 8 sujets atteints de maladie d'Addison. Dans le premier groupe de sujets, les taux d'ACTH sont compris entre 3 et 16 mU/100 ml, chez les Addisoniens tous les taux sont inférieurs à 1,3 mU/100 ml (méthode de LIPSCOMB et NELSON).

3 - Epreuves à la lysine vasopressine (figure 11)

Les dosages d'ACTH plasmatique au cours de l'épreuve à la lysine vasopressine se montrent d'un intérêt tout particulier dans la surveillance des sujets atteints de la maladie de Cushing surrénalectomisée.

En l'absence de signes cliniques de tumeur hypophysaire, la moyenne des pourcentages d'augmentation du taux d'ACTH plasmatique se trouve autour de 100 %. (Le test de MANN et WHITNEY appliqué à ces taux d'accroissement chez les sujets étudiés après surrénalectomie complète, sans signe de tumeur hypophysaire, montre que ces sujets se comportent de manière identique, qu'ils aient présenté une micropolyadénomatose ou une hyperplasie bilatérale diffuse des surrénales).

Il apparaît intéressant d'insister sur le fait que chez les sujets atteints de tumeur hypophysaire ou étudiés entre la surrénalectomie et l'apparition de signes cliniques de tumeur hypophysaire le pourcentage d'augmentation est beaucoup plus élevé (425 % et 339 %). La comparaison de ces taux d'accroissement par le test de MANN et WHITNEY permet d'affirmer que ces sujets se comportent de manière identique pour le paramètre étudié, bien que la moyenne des taux de base soit 4 fois plus élevée en cas de tumeur patente.

La comparaison des taux d'accroissement de l'ACTH observés chez l'ensemble des sujets surrénalectomisés sans signes de tumeur hypophysaire, d'une part, chez les sujets porteurs de signes de tumeurs hypophysaires patents ou en cours d'installation, d'autre part, permet de mettre en évidence une différence significative entre les 2 types de séries ($t = 3,56 - p < 0,001$).

Les résultats des épreuves à la lysine vasopressine viennent donc corroborer les résultats des taux de base de l'ACTH plasmatique dont les variations individuelles sont parfois difficiles à interpréter dans les différentes situations et se montrent donc d'un intérêt majeur dans le dépistage de la complication évolutive essentielle que représente la survenue d'une tumeur hypophysaire après surrénalectomie pour maladie de Cushing.

.../...

L'accroissement très élevé du taux d'ACTH plasmatique après LVP observé en présence de tumeurs hypophysaires laisse penser que le stockage de l'ACTH libérable est ici très important.

Dans la maladie de Cushing surrénalectomisée, sans tumeur hypophysaire l'ACTH libérable apparaît par contre comparable à ce que l'on observe dans les affections s'accompagnant d'une hypophyse suractivée mais normale (Maladie d'Addison - hyperplasie congénitale des surrénales) (25-195-201)

III - ETUDES PARTICULIERES

A) Evolution des troubles après hypophysectomie ou cobaltothérapie hypophysaire :

1 - 4 sujets sans signe clinique de tumeur hypophysaire ont subi ce type de traitement.

- 3 hypophysectomies ont été décidées en raison du mauvais état général (3 fois, l'examen anatomique a révélé la présence d'un petit adénome basophile à cellules mélanotropes (121).

(Une constatation identique avait été faite au cours de l'autopsie d'une malade décédée dans les suites opératoires de surrénalectomie) (200)

Chez 1 sujet l'activité corticotrope reste détectable (0,13 mU/100ml) et légèrement stimuable par la métopirone (0,33 mU/100 ml).

Chez un autre sujet, l'ACTH non détectable dans les conditions de base s'élève à 0,18 mU/100 ml après LVP.

Ces résultats rendent compte de la persistance de tissu hypophysaire fonctionnel.

Chez un 3ème malade, à trois reprises, aucune activité corticotrope n'est décelable, y compris une fois après métopirone.

2 - 8 sujets ont été étudiés après traitement d'une tumeur hypophysaire

- Chez 3 sujets l'hypophysectomie a été suivie d'un retour rapide à des taux normaux d'ACTH (tableau XX)

Deux de ces sujets ont développé une tumeur hypophysaire avant surrénalectomie.

.../...

MALADIES DE CUSHING AVEC TUMEUR HYPOPHYSAIRE - TAUX DE BASE ET EPREUVES A LA LYSINE VASOPRESSIVE APRES HYPOPHYSECTOMIE

Pour MAR - CRE. voir tableaux particuliers.

OU COBALTOTHERAPIE.

Tumeur hypophysaire avant surrenalectomie

	GIL		JAK		RIC		RIC		LUT		LUT		SAL		SAL		GOM		GOM	
	F	1941	F	1906	F	1899	F	1899	F	1933	F	1933	F	1935	F	1935	F	1944	F	1944
		ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH
0	17	N.D.	15	0,14	31	0,2	21	0,11	8	2	1	4	27	8	65	9	0,6	5	8	
+ 5'		0,12							9	1						5		6		
+ 15'	17	0,12							9	35	1			9	73	9		3	6	
+ 30'	18	0,2							9	32	2	3,5	4	165	8	95	8	2	5	
+ 60'	22								8	10	2	1,2	4	130	9	25	9	2	5	
+ 90'	20								10		6		4	54	7		9	7		
1 mois après hypophysectomie.			6 mois après hypophysectomie.		3 mois après hypophysectomie.		après hypophysectomie.		2 mois après hypophysectomie.		9 mois après hypophysectomie.		14 mois après hypophysectomie.		30 mois après hypophysectomie.		3 mois après hypophysectomie.		18 mois après hypophysectomie.	

- chez l'un, un mois après l'hypophysectomie, l'ACTH ND dans les conditions basales, s'élève à 0,2 mU/100 ml après LVP (variations du cortisol plasmatique : 17 à 22 μ g/100 ml - dosage par compétition - GIL...F. 1941).

- chez l'autre, 6 mois après hypophysectomie, l'ACTH et le cortisol plasmatiques sont normaux (0,14 mU/100 ml et 15 μ g/100 ml) (JAK...F.1906) (26).

- Le troisième sujet avait développé une tumeur hypophysaire après traitement par Op'DDD. Après cobaltothérapie hypophysaire, l'ACTH est estimée à 0,3 mU/100 ml (cortisol : 31 μ g/100 ml), après hypophysectomie, à 0,11 mU/100 ml (cortisol 21 μ g/100 ml) (RIC...F. 1899).

- Chez 2 sujets, le taux d'ACTH reste élevé après l'hypophysectomie, et la lysine vasopressine est encore capable de provoquer une élévation importante.

Progressivement cependant on observe une diminution du taux basal et de la réponse à la LVP (tableau XX - LUT...F.1933) (tableau XXI - MAR...H.1919).

- Chez 1 sujet, l'activité corticotrope et la réponse à la LVP restent importantes 2 ans $\frac{1}{2}$ après hypophysectomie, alors que l'état clinique est satisfaisant (SAL...F.1933) (tableau XX).

Ces faits peuvent être interprétés comme l'illustration de la persistance de tissu hypophysaire fonctionnel après hypophysectomie.

La diminution progressive observée dans certains cas traduit peut-être une atrophie progressive.

La lysine-vasopressine peut cependant mettre en évidence un tissu hypophysaire restant et parfois quiescent.

C'est ce qui est observé chez 2 malades

- La 1ère malade (CRE...) (tableau XXII) développe une tumeur hypophysaire avant surrénalectomie. L'ACTH plasmatique est estimée à 0,16 mU/100 ml, le cortisol à 43 μ g/100 ml.

Les variations nycthémérales et les réponses à la métopirone ont été citées antérieurement.

Entre 3 et 8 mois, après hypophysectomie chirurgicale, les signes d'hypercorticisme régressent.

Le cortisol plasmatique est bas, compris entre 4 et 9 μ g/100 ml et l'ACTH non détectable dans les conditions basales.

Mais la LVP provoque une élévation, tant du cortisol que de l'ACTH (2 mU et 41 μ g/100 ml, 3 mois après hypophysectomie, 3 mU et 49 μ g/100 ml, 8 mois après hypophysectomie).

Ces faits peuvent être interprétés comme la persistance de tissu hypophysaire isolé de ses connexions hypothalamiques. (La simple section de la tige pituitaire a pu provoquer un arrêt de l'évolution d'une maladie de Cushing) (116).

EVOLUTION DES EPREUVES A LA LYSINE VASOPRESSIVE CHEZ UN MALADE PRESENTANT UNE MALADIE DE CUSHING (MAR. M-1919)

TUMEUR HYPOPHYSAIRE APRES SURRENALECTOMIE

EVOLUTION APRES HYPOPHYSECTOMIE

	Maladie de Cushing avant surrenalectomie		8 mois après surrénalectomie bilatérale - 1967		14 mois après surrénalectomie bilatérale - mélanodermie 1968		18 mois après surrénalectomie bilatérale - tumeur hypophysaire. 1968		3 mois après hypophysectomie - 1969		12 mois après hypophysectomie - 1969		18 mois après hypophysectomie - 1970		2 ans après hypophysectomie - 1970	
	F	ACTE	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F (T)	ACTH	F (T)	ACTH	F (T)	ACTH
0	54	N.D.	11	3	6	20	29	8	7	6	5	1	4	1	1	
+ 5'			12	7	8	16	23		8				3		1	
+ 15'			13		6	27	22	18	7	48	5	3	5	6	1	
+ 30'	57	0,48	10	13	6	23	21	17	10	23	4	5	3	4	1	
+ 60'	64	0,53	12	13	6		20	24	5	25	5	4	9		1	
+ 90'	71						19	15	8		5		3		1	

EVOLUTION DES EPREUVES A LA LYSINE VASOPRESSIVE CHEZ UNE MALADE PRESENTANT UNE MALADIE DE CUSHING AVEC TUMEUR

HYPOPHYSAIRE DEVELOPPEE AVANT SURRENALECTOMIE (CRE. F-1925)

F = Cortisol Plastatique (μ g/100 ml) (T) = dosage par compétition ACTH : mU / 100 ml

	Tumeur hypo-physaire		3 mois après hypophysectomie		8 mois après hypophysectomie		Rechute : tumeur hypo-physaire - Cushing 1967		5 mois après cobaltothérapie hypo-physaire. 1967		sous op'DDD 1968		sous op'DDD 1969		aucun traitement depuis 3 mois. 1970	
	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F (T)	ACTH	F (T)	ACTH
0	43	0,16	6	N.D.	9	0,15	17	0,16	40	N.D.	32	0,3	11	N.D.	15	N.D.
+ 5'									41		29		10		12	
+ 15'							43	2,4	66	26	27	10	14	4,5	13	N.D.
+ 30'			34	2	37	3	52	3	72	8	35	8	14	4,5	17	0,22
+ 60'			41	0,45	49	0,6	68	3	101		49		18	2	22	N.D.
+ 90'					36		62	0,4	133		61		20		23	

Dans ces conditions, l'action "CRF like" de la lysine-vasopressine s'avère capable de provoquer la libération d'ACTH, qui elle-même stimule les cortico-surrénales restées en place.

Onze mois après l'hypophysectomie, on observe une rechute du syndrome de Cushing et de la tumeur hypophysaire, traduits par l'association de taux élevés de cortisol plasmatique et de taux normaux d'ACTH (respectivement 17 - 40 μ g/100 ml, 0,16 mU/100 ml - ND), avec des élévations très importantes de ces deux paramètres après LVP (68 μ g-133 μ g/100 ml -, 3 - 26 mU/100 ml).

Le traitement ultérieur associe cobaltothérapie hypophysaire et Op'DDD. Progressivement, l'évolution se fait vers une régression des troubles, et après 4 ans d'évolution on observe un retour à la normale avec des taux de bases normaux (ACTH ND-Cortisol : 15 μ g/100 ml (dosage par compétition) et une réponse à la LVP normale (ACTH 0,22 mU/100 ml - Cortisol : 23 μ g/100 ml.).

- Chez la deuxième malade (GOM...) (tabl. XX). L'hypophysectomie et la radiothérapie complémentaire avaient réduit l'ACTH plasmatique de 77 à 0,6 mU/100 ml, mais la LVP à cette date provoquait une élévation de l'ACTH à 2 mU/100 ml. Quatorze mois plus tard, la reprise du processus évolutif est attestée par une nouvelle élévation de l'ACTH circulante à 8 mU/100 ml.

B) Evolution générale de la maladie de Cushing :

Le potentiel évolutif de la maladie de Cushing apparaît éminemment variable.

Chez certains sujets, l'apparition de signes de tumeur hypophysaire traduit l'existence d'une hypertonie extrême du système hypothalamo-hypophysaire, malgré l'existence d'un traitement substitutif bien conduit.

L'évolutivité elle-même des signes de tumeur hypophysaire est extrêmement variable. L'évolution clinique et biologique parfois soumise à des rechutes (CRES.. GIL...). Au contraire, chez un des sujets étudiés (LEG...) (tableau XXIII) l'existence d'une tumeur hypophysaire est suspectée sur le résultat de l'épreuve à la LVP avant surrénalectomie. Trois ans $\frac{1}{2}$ après, l'existence d'une tumeur hypophysaire semble se confirmer mais son évolutivité apparaît particulièrement lente et les taux d'ACTH atteints après LVP restent relativement modérés et identiques.

Parfois l'hyperactivité hypothalamo-hypophysaire se stabilise, mais la persistance de taux élevés d'ACTH plasmatique, à des niveaux très variables d'un sujet à l'autre, traduit la persistance d'un processus pathologique. Quatre sujets de cette série présentent ainsi des taux d'ACTH plasmatique compris entre 0,9 et 1,3 mU/100 ml, dans un délai qui varie de 3 ans à 5 ans après le dernier traitement (tableau XIII).

.../...

- TABLEAU XXIII -

EVOLUTION DES EPREUVES A LA LYSINE VASOPRESSIVE CHEZ UN MALADE PRESENTANT

UNE MALADIE DE CUSHING (LEG. M-1939) - SURRENALECTOMIE -

TUMEUR HYPOPHYSAIRE PROBABLE

	Maladie de Cushing avant surrénalecto- mie - Mélano- dermie. 1966		1 mois après surrénalecto- mie totale 1967		14 mois après surrénalecto- mie totale Diplopie 1968		34 mois après surrénalecto- mie 1969		3 ans 1/2 après surrénalectomie Tumeur hypophy- saire. 7 1970	
	F	ACTH	F	ACTH	F	ACTH	F _(T)	ACTH	F _(T)	ACTH
0	59	0,21	49	0,5	17	1,4	4	0,7	7	1
+ 5'					14		5		6	
+ 15'					15	6	3	5	7	7
+ 30'	82	5			13	12	4	6	7	7
+ 60'	97	0,7			14	3	4	2	6	
+ 90'	104	1,3			14		4		5	

Chez 9 des sujets étudiés après différentes péripéties évolutives et dans un délai s'étageant entre 2 ans et 10 ans, les taux d'ACTH et de cortisol plasmatiques sont retrouvés à des valeurs normales (tableau XXIV)

Ces faits traduisent peut-être une correction du trouble de la rétro-régulation de la sécrétion d'ACTH. Le manque d'informations concernant la réapparition d'un rythme circadien normal ne permet cependant pas de parler de régression complète des troubles de régulation.

IV - TUMEURS SURRENALES

Mis à part le problème de la récurrence et de l'apparition de métastases en cas de tumeur maligne, le problème posé par les tumeurs surrénales après surrénalectomie est celui de la récupération de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénaliennne mise au repos par la sécrétion exagérée de glucocorticoïdes.

- 4 malades sont étudiés après surrénalectomie

- Chez une malade, 3 semaines après l'extirpation d'une tumeur maligne, le cortisol plasmatique reste élevé à $50 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, l'ACTH non détectable. Ces paramètres ne subissent pas de variations après LVP. L'ensemble de ces anomalies témoigne de la persistance de tissu tumoral, confirmée par l'évolution rapidement fatale (VAL..F 1939).

- Deux malades sont étudiées respectivement 2 mois et 6 mois après surrénalectomie.

L'absence de réponse urinaire au synacthène, l'existence d'une cortisolemie de base à $4,1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, chez l'une, $11,1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, chez l'autre, la nécessité d'un traitement substitutif mettent en évidence l'existence d'une insuffisance surrénale périphérique.

L'interprétation des dosages d'ACTH est faussée par l'administration du traitement substitutif (interrompu la veille).

Chez une malade, le taux d'ACTH estimé à $0,4 \text{ mU}/100 \text{ ml}$, s'élève légèrement sous LVP ($0,55 \text{ mU}/100 \text{ ml}$), chez l'autre malade, il est estimé à $0,25 \text{ mU}/100 \text{ ml}$.

Ces taux témoignent de la réapparition d'une certaine activité hypothalamo-hypophysaire, ils sont du même ordre que ceux observés dans la maladie d'Addison traitée, inférieurs à ceux observés dans la maladie d'Addison après interruption du traitement pendant plusieurs jours.

- La 4ème malade est une enfant de 4 ans, étudiée après surrénalectomie pour carcinome surrénalien évoluant depuis 4 mois environ.

Trois semaines après la surrénalectomie, la réponse au synacthène est nulle (cortisol plasmatique : $10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ avant et après synacthène).

.../...

MALADIE DE CUSHING TRAITEE - SABLISATION -

	Evolution des troubles	Traitements	délai depuis le dernier traitement.	Traitement substitutif	Cortisol $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	ACTH $\text{mU} / 100\text{ ml}$
F CRE 1925	tumeur hypophysaire 1966 récrite 1967	Hypophysectomie 1966 Cobaltothérapie 1968 op' DDD 1968 - 1969	2 ans	0	15 (T)	N.D.
F LER 1942	hyperplasie bilatérale	Surrénalectomie sub- totale 1954 Cobaltothérapie 1961	10 ans	épisodique	10	0,13
F COZ 1924	hyperplasie bilatérale	Surrénalectomie subtotale 1958	7 ans	0	25	0,25
F DEC 1926	hyperplasie bilatérale	Surrénalectomie subtotale 1956	10 ans	+	18	0,23
F BAR 1924	Hyperplasie bilatérale	Surrénalectomie totale 1960	7 ans	+	5	N.D.
F CHA 1928	Hyperplasie bilatérale	Surrénalectomie totale 1959	9 ans	0	28	0,34
F COG 1914	Hyperplasie Bilatérale	Surrénalectomie totale 1962	4 ans	+	18	0,18
M CLA 1947	pas d'histologie -détut 1964 - rechute en 1965 - Rémission clinique depuis.	op' DDD 1964-1965 cobaltothérapie 1966	5 mois	0	15	N.D.
F ROU	Mal. de Cushing peu évolutive - stable depuis 1966	Cobaltothérapie 1966	10 mois	0	28	0,13

Sept semaines après la surrénalectomie, l'arrêt du traitement substitutif est possible, le synacthène provoque une élévation du cortisol plasmatique de 10 à 20 μ g/100 ml et l'existence d'une réponse urinaire à la métopirone laisse présager la possibilité d'une récupération de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne,

- Commentaires :

Du fait du caractère massif de l'imprégnation corticoïde provoqué par les tumeurs surrénales, l'inertie de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est habituellement durable.

Des délais de l'ordre de plusieurs mois sont le plus souvent nécessaires à la restauration de la fonction hypophyso-surrénalienne (78-85-131-149-248).

Le trouble peut persister définitivement obligeant au recours à un traitement substitutif ininterrompu (31).

Deux pôles sont à distinguer dans cette déficience de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne:

- Dans certains cas l'atrophie surrénalienne est telle que même en cas de récupération d'une fonction hypothalamo-hypophysaire normale, l'insuffisance surrénale persiste (on peut noter qu'il n'a jamais été signalé de développement de tumeur hypophysaire dans ces cas).

- Parfois, au contraire, une sécrétion surrénale peut être obtenue par l'ACTH exogène (131) alors que l'inertie d'origine haute persiste.

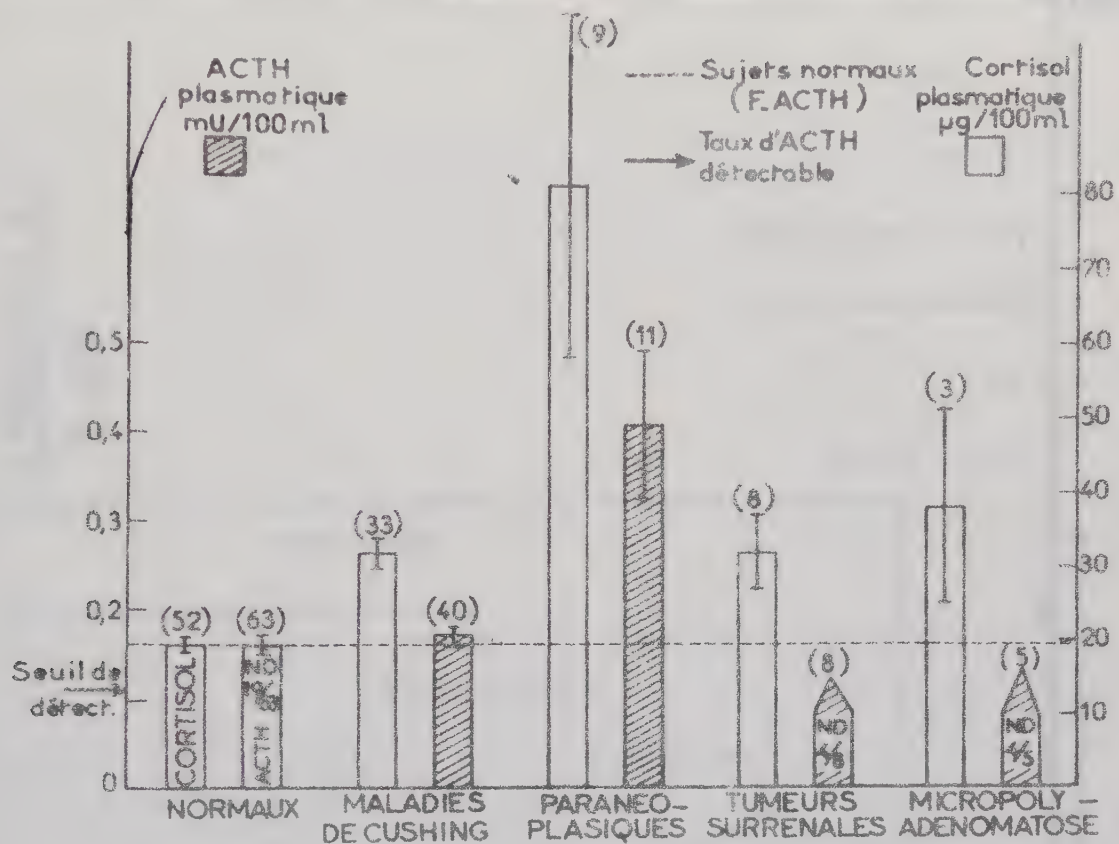


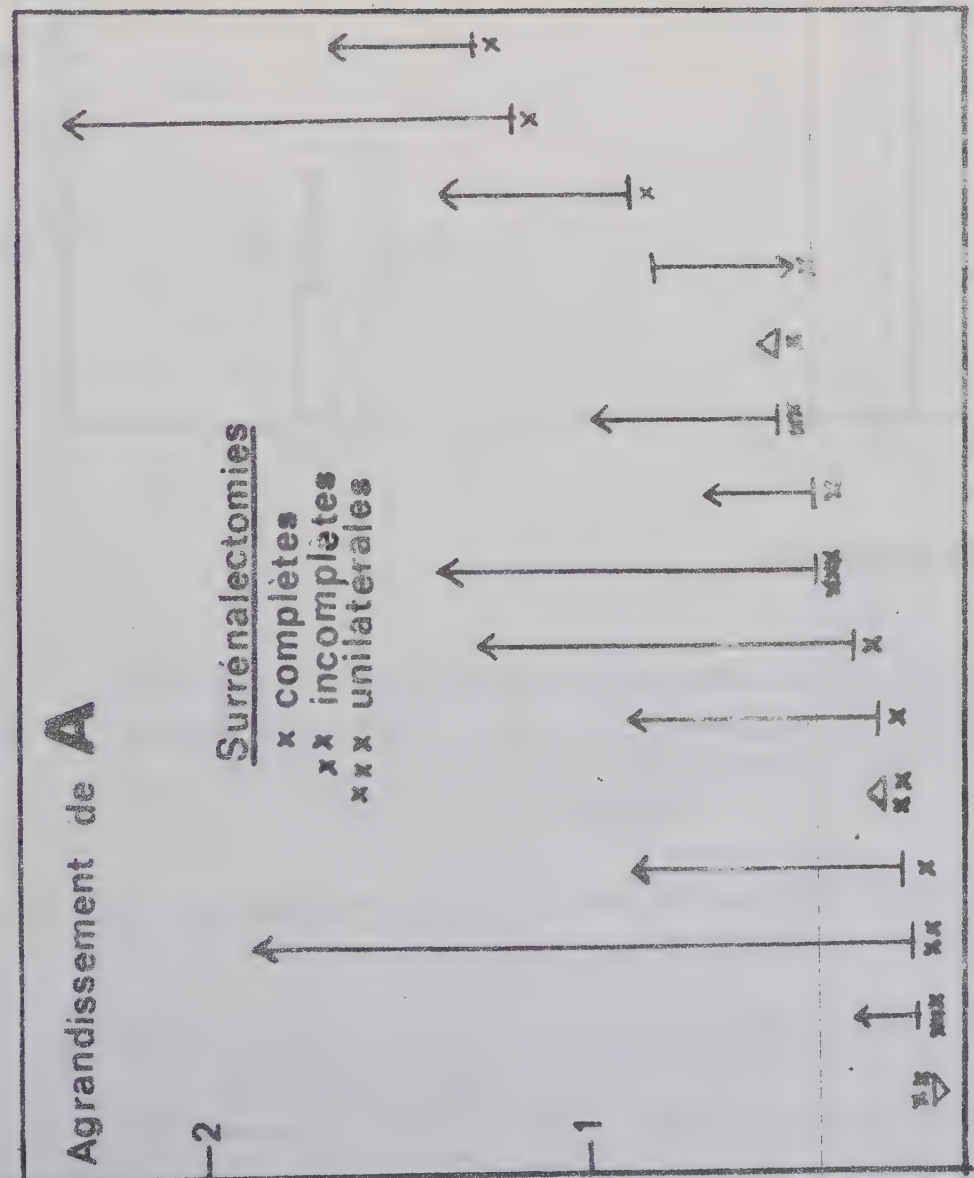
FIGURE 9

Taux de base de l'ACTH et du cortisol dans différentes formes du syndrome de Cushing. (avant surrénalectomie)

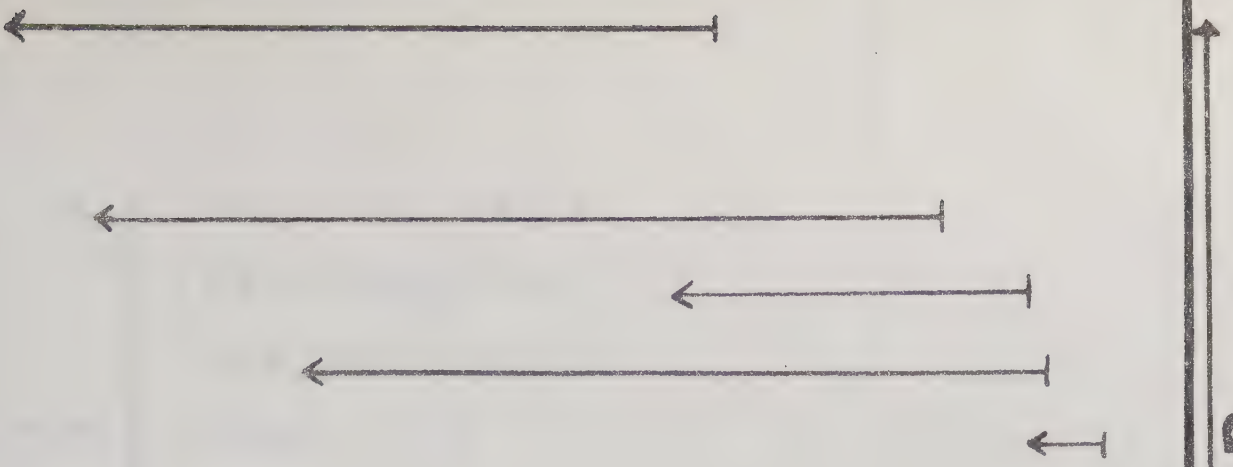
Les échelles ont été choisies de telle sorte que les taux d'ACTH et de cortisol des sujets normaux soient situés sur une même horizontale.

MALADIE de CUSHING après SURRENALECTOMIE

ACTH mU / 100 ml

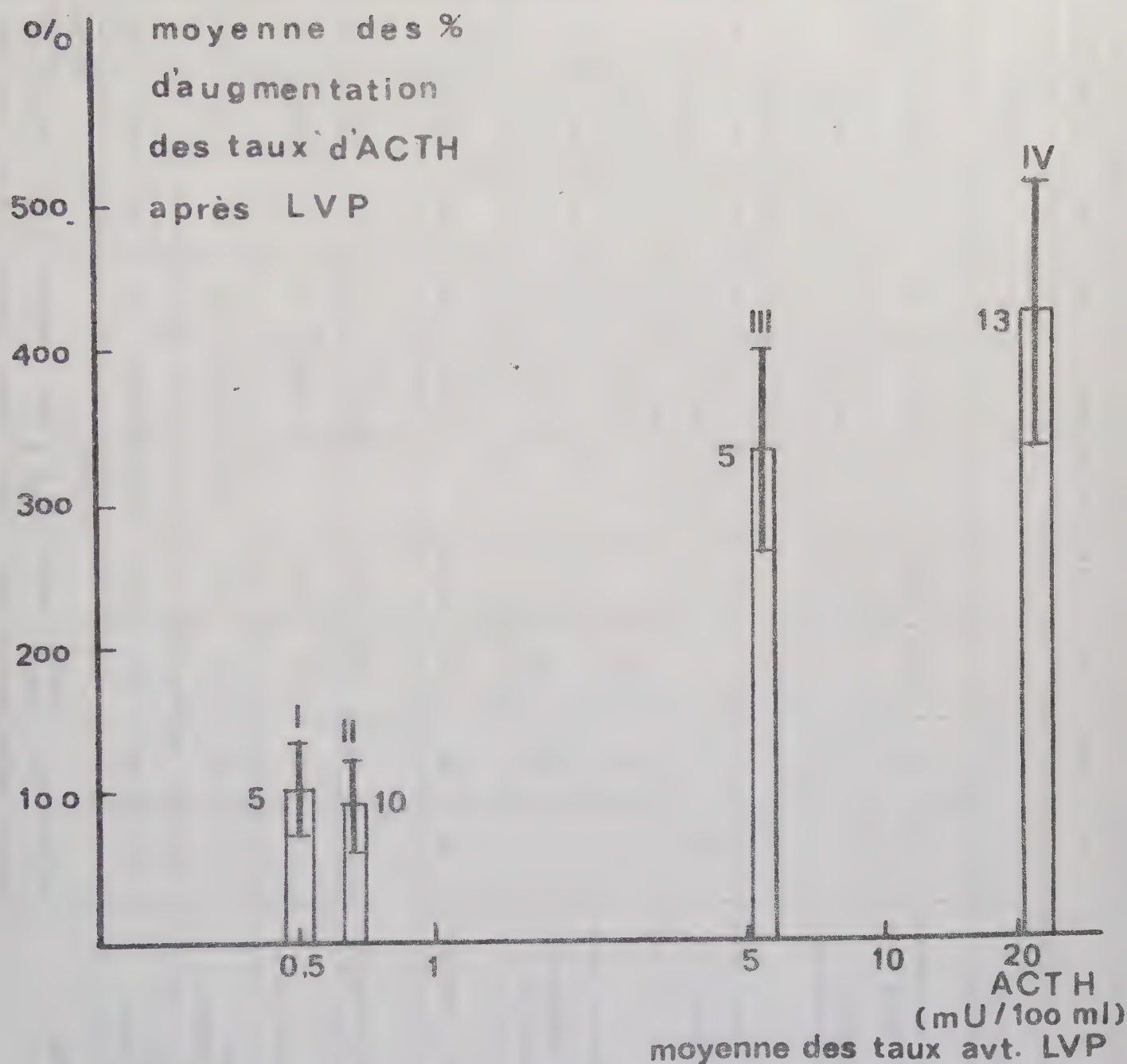


EPREUVES. à la
L.V.P.



A Sans signe de Tumeur Hypophysaire
B Tumeurs Hypophysaires

Figure 10



Moyenne des pourcentages d'augmentation des taux d'ACTH plasmatique après L.V.P. en fonction de la moyenne des taux de base. (Les valeurs des taux de base sont placées sur une échelle logarithmique)

- FIGURE II.
- | | |
|--|-------------------------------------|
| I. Micropolyadénomatosse après surrénalectomie. | Pas de signe de Tumeur hypophysaire |
| II. M. de Cushing après surrénalectomie complète. | |
| III. M. de Cushing et Micropolyadénomtose après surrénalectomie, avant l'apparition des signes de tumeur hypophysaire. | Tumeurs hypoph. |
| IV. Tumeurs hypophysaires après surrénalectomie | |

TAUX I3 BASE		Nombre sujets	Nombre préél.	Nombre taux détect.	Taux moyen	Ecart type de la moyen	Ecart Maxi.	Nombre sujets	Nombre préél.	taux moyen	Ecart type de la moyen.	Ecart Maxi.
MALADIE DE CUSHING AVANT TRAITEMENT	sans signe de tumeur hypophysaire	40	69	48	0,17	0,01	ND-0,49	33	63	32,0	1,87	20-60
	Avec signe de tumeur hypophysaire	5	15	14	0,20	0,02	ND-0,28	5	15	30,0	5,65	17-43
	Surrénalectomie unilatérale.	5	6	6	0,29	-	0,12-0,4	5	5	27,8	-	11-42
	Surrénalectomie incomplète	13	25	24	0,47	-	ND-4	12	24	25,9	-	9-42
APRES SURRENALECTOMIE	Pas de signes cliniques de tumeur hypophysaire pendant la période d'observations.	20	35	35	1,22	-	0,18-5	16	30	8,60	-	2-25
	Avant l'apparition des signes de tumeur hypophysaire	8	11	10	3,5	-	0,23-20	6	9	17,70	-	4-34
	Présence de signes de tumeur hypophysaire.	11	21	21	18	6	0,7-77	9	17	9,70	-	3-29
SECRETION ECTOPIQUE D'ACTH - avant traitement		10	10	9	0,41	0,03	ND-0,8	8	8	80,80	23	31-253
TUMEURS SURRENALES - avant traitement		8	10	4	-	-	ND-0,2	8	10	31,60	-	13-59
MICROPOLYADENOMATOSES	AVANT SURRENALECTOMIE	5	5	-	-	-	ND-0,25	-	3	38,30	-	29-51
	Après surrénalectomie complète sans signe de tumeur hypophysaire	9	11	9	0,46	-	ND-1,2	5	6	8,80	2,38	3-19
CARCINOME HYPOPHYSAIRE après hypophysectomie (rechute)		1	1	0	-	-	-	1	1	13 (T)	-	-
SUJETS NORMAUX		63	70	44	0,16	0,01	ND-0,43	52	52	18,20	0,80	-

(T) = dosage par compétition

[illegible]

CONCLUSIONS

On a tenté de préciser la physiopathologie du syndrome de Cushing à l'aide de mesures des taux d'ACTH et de cortisol plasmatiques dans les conditions basales et au cours d'épreuves dynamiques.

- 106 malades sont étudiés.

Leur répartition est la suivante :

- 72 maladies de Cushing d'origine hypothalamo-hypophysaire.
- 12 syndromes de Cushing liés à la sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur non hypophysaire.
- 10 tumeurs surrénales.
- 12 micropolyadénomatoses surrénaliennes.

I - AVANT TRAITEMENT VISANT A SUPPRIMER LA SECRETION SURRENALIENNE

Le cortisol plasmatique est élevé dans tous les cas.

a) Maladie de Cushing :

Le taux d'ACTH plasmatique est identique à celui des sujets normaux ($0,18 \pm 0,01$ mU/100 ml).

Les variations nycthémérales persistent, mais surviennent selon des horaires anarchiques.

La métopirone provoque des pics d'ACTH d'amplitude normale lors des phases de sécrétion active.

De fortes doses de dexaméthasone sont nécessaires pour provoquer une freination.

Le taux d'ACTH et ses variations au cours des épreuves précédentes sont identiques chez 6 sujets porteurs de tumeur hypophysaire développée avant surrénalectomie.

Après lysine-vasopressine, le pic d'ACTH chez les sujets non porteurs de tumeurs hypophysaires est identique à celui des sujets normaux. Chez 3 sujets porteurs de tumeur hypophysaire, l'augmentation de l'ACTH après lysine-vasopressine est très importante (1 à 26 mU/100ml).

.../...

b) Sécrétion ectopique d'ACTH :

Le taux d'ACTH plasmatique est élevé ($0,40 \pm 0,03$ mU/100 ml).

La lysine-vasopressine s'avère 3 fois sur 4 incapable de provoquer une élévation.

L'ACTH dosé dans les extraits tumoraux est compris entre 0,6 et 12 mU/g de tissu sec.

c) Tumeurs surrénales :

L'ACTH est indétectable ou évaluée au seuil des taux détectables 10 fois sur 11.

Le cycle du cortisol est aboli, la dexaméthasone n'entraîne aucune freination.

La réponse à la lysine-vasopressine est nulle 4 fois sur 5, minime 1 fois.

d) Polymicroadénomatoses surrénaliennes :

L'ACTH est indétectable avant surrénalectomie 4 fois sur 5.

La lysine-vasopressine ne produit une élévation minime que 2 fois sur 4.

II - APRES SUPPRESSION DE L'HYPERCORTICISME

a) Le taux d'ACTH plasmatique s'élève dans la maladie de Cushing d'autant plus que la suppression de la fonction surrénale est complète (0,29 à 1,22 mU/100 ml).

b) Dans la polymicroadénomatose surrénalienne, le taux d'ACTH s'élève également après surrénalectomie (0,46 mU/100 ml).

Chez ces deux catégories de sujets la lysine-vasopressine provoque une élévation de l'ACTH de l'ordre de 100 %.

c) L'évolution de la maladie de Cushing après surrénalectomie est variable. Parfois on observe une stabilisation des troubles avec un retour des taux de cortisol et d'ACTH plasmatique à un niveau normal (9 cas).

- 12 fois dans cette série, on observe l'apparition de tumeur hypophysaire :

- 7 tumeurs surviennent après surrénalectomie pour hyperplasie

- 5 après surrénalectomie pour micropolyadénomatose.

L'activité corticotrope élevée dans les conditions basales (18 ± 6 mU/100 ml) est freinable par de fortes doses de dexaméthasone et subit une élévation de l'ordre de 400 % après lysine-vasopressine.

Après hypophysectomie, le taux d'ACTH et l'amplitude des réponses à la lysine-vasopressine restent parfois élevées quelques temps mais on a observé parfois une régression progressive.

d) Tumeurs surrénales :

Chez 2 malades persiste une insuffisance surrénalienne périphérique alors que le taux d'ACTH devient détectable.

Chez un malade la récupération de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne est esquissée.

III - CES INVESTIGATIONS PERMETTENT DE PRECISER LA PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME DE CUSHING.

a) Dans la maladie de Cushing, les modifications observées au niveau des surrénales sont la conséquence de la perturbation du fonctionnement hypothalamo-hypophysaire. Le trouble fondamental est constitué par une anomalie du rétro-contrôle telle que le taux d'ACTH plasmatique ne peut être maintenu à un niveau normal qu'au prix d'une élévation du cortisol circulant. Après surrénalectomie, l'élévation de l'ACTH plasmatique ne peut être réduite que par des doses anormalement fortes de corticoïdes. L'origine supra-hypophysaire de la maladie est suggérée par l'existence d'anomalies du cycle circadien de l'ACTH plasmatique. L'origine et la nature des incitations supra-hypophysaires restent indéterminées.

La stimulation exagérée de l'hypophyse se traduit sur le plan morphologique par l'apparition de formations tumorales d'abord microscopiques retrouvées dans plus de la moitié des cas. Au bout d'un temps variable, ces adénomes peuvent se transformer en tumeur chirurgicale.

b) L'hyperplasie polymicroadénomateuse des surrénales réalise un aspect particulier peut-être lié à l'autonomisation de la sécrétion des surrénales stimulées exagérément. Après surrénalectomie, le trouble hypothalamo-hypophysaire semble se manifester à nouveau. La forte proportion de tumeurs hypophysaires observées rend peut-être compte du degré d'hyperstimulation.

c) Le mécanisme de la sécrétion d'ACTH par les tumeurs non hypophysaires est discuté.

Cette sécrétion, de même que les tumeurs surrénaliennes réalise une hormonothérapie endogène provoquant la mise au repos du système hypothalamo-hypophysaire dont la réponse à l'élévation du cortisol circulant apparaît normale.

Après suppression de la sécrétion endogène, la récupération du fonctionnement hypothalamo-hypophyso-surrénalien est habituellement lente et incomplète.

oooOooo

Vu le Président de Thèse

Vu le Directeur de l'U.E.R

P. MOZZICONACCI, Professeur

H. JEROME

Vu et Permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABE K., ISLAND D.P., LIDDLE G.W., FLEISHER N., NICHOLSON W.E.,
Radio-immunologic evidence for α MSH (melano cyto stimulating hormone) in Human
pituitary and tumor tissues.
J. Clin. Endocr., 1967, 27, 46.
- 2 - ABE K., NICHOLSON W.E., LIDDLE G.W., ORTH D.N., ISLAND D.P.
Normal and abnormal regulation of β MSH in Man.
J. Clin. Endocr., 1969, 48, 1580.
- 3 - ALBEAUX-FERNET M., ROMANI J.D., KESSELER A., BARTHELME J.
Tumeur maligne du thymus et syndrome de Cushing.
Presse Méd., 1968, 76, 415.
- 4 - ALBRIGHT F.
Cushing's syndrome : its pathological physiology, its relationshing to the adreno-
genital syndrome and its connection with the problems of the reaction of the body
to injourious agents ("alarm reaction" of Selye).
Harvey Lectures. Series, 1942-1943, 38, 123.
- 5 - ANDERSEN R.N., EGDAHL R.H.
Effect of Vasopressin on Pituitary. Adrenal secretion in the dog.
Endocrinology, 1964, 74, 538.
- 6 - ANDERSON E., HAYMAYER W., JOSEPH M.
Hormone and electrolyte studies of patients with hyperadreno-cortical syndrome
(Cushing's syndrome).
Endocrinology, 1938, 23, 398.
- 7 - ANDERSON E.
Adreno-corticotrophin releasing hormone in peripheral blood. Increase during stress.
Science, 1966, 152, 379.
- 8 - ARIMURA A., SAITO M., SCHALLY A.V.
Assays for CRF using Rats treated with morphine, chlorpromazine, dexamethasone
and nembutal.
Endocrinology, 1967, 81, 235.
- 9 - ARIMURA A., BOWERS C.Y., SCHALLY A.V., SAITO M., MILLER III M.C.
Effect of Corticotropin Releasing Factor, Dexamethasone and Actinomycin D on the
release of ACTH from Rat pituitaris "in vivo" and "in vitro".
Endocrinology, 1969, 85, 300.
- 10 - ASFELDT V.H., ELB S.
Hypothalamo-pituitary adrenal. response during major surgical stress.
Acta Endocr., 1968, 59, 67.
- 11 - AUBERT M.L.
Actual aspects of the radio-immunological determination of plasma ACTH.
J. Nucl. Biol. Med., 1969, 13, 37.

- 12 - BAHN R.C., ROSS G.T., Mc CARTY C.S.
Melanocyte stimulating hormone and ACTH activities of pituitary tumors in patients with Cushing's syndrome.
Proc. Mayo Clin., 1960, 35, 623.
- 13 - BARTHELME J., KESSELER A., ROMANI J.D., RENAULT P., PHAM-HUU-TRUNG M.T., ALBEAUX-FERNET M.
Syndrome de Cushing causé par une tumeur maligne du thymus sécrétrice d'une corticotrophine.
Ann. Endocr. (Paris), 1968, 29, 263.
- 14 - BERSON S.A.; YALOW R.S.
Radio-immunoassay of ACTH in plasma.
J. Clin. Invest., 1968, 47, 2725-2751.
- 15 - BERTRAND J., LORAS B., GILLY R., ROUX H., SAEZ J.M., FREDERICH A.
Détermination de la sécrétion surrénale en cortisol par dilution isotopique. Intérêt clinique.
Ann. Endocr., 1963, 24, 598.
- 16 - BESSER J.M., LANDON J.
Plasma levels of immuno-reactive corticotrophin in patients with Cushing's syndrome.
Brit. Med. J., 1968, 4, 552.
- 17 - BESSER G.M., CULLEN D.R., IRVINE W.J., LANDON J.
Plasma corticotrophin levels in primary and secondary adreno-cortical insufficiency.
J. Endocr., 1969, 43 : X.
- 18 - BESSER G.M., CULLEN D.R., IRVINE W.J., LANDON J.
Immuno-reactive corticotrophin levels in adrenocortical insufficiency.
Brit. Med. J., 1971, 1, 374.
- 19 - BETHGE H., BAYER J.M., WINKELMANN W.
Diagnosis of Cushing's syndrome. The differentiation between adrenocortical hyperplasia and adrenocortical adenoma by means of lysine-vasopressin.
Acta Endocr. (Kobenhavn), 1969, 60, 47-59.
- 20 - BETHUNE J.E., NELSON D.H., THORN A.W.
Plasma ACTH in Addison's disease and its modification by the administration of adrenal steroids.
J. Clin. Invest., 1957, 36, 1701.
- 21 - BINOUX M., GIRARD F., PHAM-HUU-TRUNG M.T. et MOZZICONACCI P.
Etude de l'activité corticotrope du plasma chez l'enfant normal. Techniques et résultats.
Sem. Hôp. Paris, 1965, 41, 1603.
- 22 - BINOUX M., GIRARD F., MOZZICONACCI P.
Variations de l'activité corticotrope et du cortisol plasmatique au cours du nycthémère et sous l'influence de la métopirone et de l'ACTH.
Ann. de Pédiatrie, 1965, 1614, 466.

- 23 - BINOUX M., GIRARD F., PHAM-HUU-TRUNG M.T., CANLORBE P., MOZZICONACCI P.
La régulation hypophyso-surrénale dans l'hyperplasie congénitale des surrénales.
(Etude de l'activité corticotrope du plasma chez 24 malades).
Arch. Franç. Péd., 1967, 24, 369.
- 24 - BINOUX M., COMBOURIEU M.
Etude biologique de la maladie de Cushing.
Journées parisiennes de pédiatrie, 1968, 195. (Flammarion Ed.)
- 25 - BINOUX M., GOURMELEN-COMBOURIEU M., LUTON J.P., PHAM-HUU-TRUNG M.T., GIRARD F.
Etude de l'ACTH plasmatique au cours de 100 épreuves à la Lysine Vasopressine
chez l'homme.
(Sous-presse).
- 26 - BLOCH-MICHEL H., CARON J.P., GORINS A., THEVENET M., CALVO G.
Maladie de Cushing avec mélanodermie par adénome hypophysaire à cellules mélanotropes.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1967, 118, 561.
- 27 - BORNSTEIN J. et TREWHELLA P.
Adrenocorticotrophic activity of blood plasma extracts.
Lancet, 1950, 2, 678.
- 28 - BRICAIRE H., TOURNEUR R., LAUDAT Ph., VIGNERON Ph.
Persistance ^{d'une} élimination stéroïdienne du type surrénalien après surrénalectomie
bilatérale totale pour maladie de Cushing.
Rev. Fr. Endocr. Clin., 1961, 2, 469.
- 29 - BRICAIRE H., LUTON J.P., LAURENT M.
Les syndromes de Cushing avec pigmentation.
I - Presse Méd., 1967, 75, 2697-2. II - Presse Med., 1967, 75, 2821.
- 30 - BRICAIRE H., LEPRAT J., LAUDAT Ph., LUTON J.P., MILGROM E., LAURENT D.
Un test de ~~freination~~ ^{freination} rapide de l'axe hypophyso-surrénal. (Dose unique de Dexaméthasone).
Ann. Endocr. (Paris) 1967, 28, 65.
- 31 - BRICAIRE H., LAROCHE Cl., LEPRAT J., LUTON J.P.
Le problème thérapeutique des syndromes de Cushing.
IX^e Réunion des endocrinologues de Langue Française. Montréal, 1967, 95.
(Masson Ed., Paris).
- 32 - BRICAIRE H., LUTON J.P., GHOZLAND M., FOREST M.
La polymicroadénomatosse de la cortico-surrénale dans le syndrome de Cushing.
A propos de 15 observations.
Ann. Méd. Int., 1970, 121.
- 33 - BROSTOFF J., JAMES V.H.T., LANDON J.
Plasma corticostéroïd and growth hormone response to lysine vasopressin in man.
J. Clin. Endocr., 1968, 28, 511.

- 34 - BURGER A., LAUDAT P., BRICAIRE H.
Détermination de la transeortine plasmatique au cours de diverses endocrinopathies.
Acta Endocr., 1970, 64, 602.
- 35 - BURGUS R., GUILLEMIN R.
Hypothalamic releasing factors.
Annual Review of Biochemistry, 1970, 39, 499.
- 36 - CARDENAS F., COFFEY R.J., MELONI R.
Cushing's syndrome secondary to a benign paraganglioma.
Amer. Surg., 1970, 32, 283.
- 37 - CASSIDY C.E.
Cushing's disease caused by pituitary chromophobe adenomas in two patients.
Metabolism, 1960, 9, 1139.
- 38 - CASSIDY C.E., ROSENFELD P.S., BOKAT M.A.
Suppression of activity of the adrenal cortex by Dexamethasone in Cushing's syndrome.
J. Clin. Endocr., 1966, 26, 1181.
- 39 - CERESA F., GAIDANO G., ANGELI A., MOLINO G.
Etude chez l'homme de l'action inhibitrice intra-surrénalienne du cortisol sur sa synthèse.
Actualités Endocrinologiques, 1966, 103. (L'Expansion Ed. Paris).
- 40 - CERESA F., ANGELI A., BOCCUZZI G., MOLINO G.
Once a Day Neurally stimulated and Basal ACTH secretion phases in man and their responses to corticoid inhibition.
J. Clin. Endocr., 1969, 29, 1074.
- 41 - CHOI Y., WERK E., SHOLITON L.
Cushing's syndrome with dual Pituitary - Adrenal control.
Arch. Intern. Med., 1970, 125, 1045
- 42 - CHRISTY N.P., LONGSON D., JAILER J.V.
Studies in Cushing's syndrome. I - Observations on the response of plasma 17-hydroxy-corticosteroids levels to corticotropin.
Amer. J. Med.; 1957, 23, 910.
- 43 - CHRISTY N.P.
Adreno-corticotropic activity in the plasma of patients with Cushing's syndrome associated with pulmonary neoplasms.
Lancet., 1961, 1, 85.
- 44 - CLAYTON G.W., REEDBELL W., GUILLEMIN R.
Stimulation of ACTH release in humans by non-pressor fraction from commercial extracts of posterior pituitary.
Proc. Soc. Expt. Biol. Med., 1957, 96, 777.
- 45 - CLAYTON G.W., LIBRIK L., GARDNER R.L., GUILLEMIN R.
Studies on the circadian rythm of pituitary adreno-corticotropic release in man.
J. Clin. Endocr., 1963, 23, 975.

- 46 - CLAYTON G.W., LIBRIK L., HORAN A., SUSSMAN L.
Effect corticosteroid administration on vasopressin induced adreno-corticotropin in man.
J. Clin. Endocr., 1965, 25, 1159.
- 47 - COPE C.L., BLACK E.G.
The behavior of ^{14}C Cortisol and ~~estimation~~ of cortisol production rate in man.
Clin. Sc., 1958, 17, 147.
- 48 - COPE C.L., DENNIS P.M., PEARSON J.
Some factors determining the adrenal response to Metyrapone (SU 4 885)
Clin. Sc., 1966, 30, 249.
- 49 - COPINSCHI G., NEVE P., NOLTER R., BASTENIE P.A.
Dwarfism caused by Cushing's syndrome.
Acta Endocr. (Kobenhavn), 1969, 60, 446.
- 50 - CROUGHS R.J.M.
Use of lysin-vasopressin in the differential diagnosis of Cushing's syndrome.
Acta Endocr. (Kobenhavn), 1970, 65, 595.
- 51 - CROOKE A.C.
A change in the basophil cells of the pituitary gland common to conditions which exhibits the syndrome attributed to basophil adenomas.
J. Path. Bact., 1935, 41, 339.
- 52 - CRYSTAL R.G., ROSE L.I., JAGGER P.I., LAULER D.P.
Cushing's syndrome caused by a metyrapone responsive adreno-cortical adenoma.
J. Clin. Endocr., 1970, 31, 199.
- 53 - CURRIE A.R., DAVIES B.M.A. and SYMINGTON T.
Low molecular weight corticotrophin in human pituitary glands in various systemic and endocrine diseases.
Acta Endocr. (Kobenhavn), 1963, 43, 255.
- 54 - CUSHING H.
The pituitary body and its disorders.
J.B. Lippincott co. Phila and Lond., 1912, 351.
- 55 - CUSHING H.,
III - The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. Pituitary basophilism in "Pituitary body, hypothalamus and parasympathetic nervous system".
BAILLIERE, TINDALL and Cox. London, 1932.
- 56 - CUSHING H.
The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism).
Bull. John. Hop. Hosp., 1932, 50, 137.

- 57 - DALLMAN M.F., YATES F.E.
Anatomical and fonctionnal mapping of central neural input and feed back path
warp of the adreno-cortical system.
Memoirs of the society for Endocrinology, 1968, 17, 39.
- 58 - DAVIES B.M.A.
Blood corticotrophin in normal adults and in patients with Cushing's syndrome.
Acta Endocr. (Kobenhavn), 1964, 45, 55.
- 59 - DECOURT J., HERLANT M., DAVID M., DE GENNES J.L., BERNARD-WEILL E., OLIVIER L.
Etude d'un adénome hypophysaire avec syndrome de Cushing favorisant l'identifi-
cation des cellules corticotropes chez l'Homme.
Ann. Endocr. (Paris), 1963, 24, 497.
- 60 - DECOURT J., DE GENNES J.L., BERLOVICI J.P.
Considérations sur les valeurs de l'activité corticotrope du plasma et leurs
variations sous l'influence de diverses thérapeutiques, dans 8 cas de maladie
de Cushing.
Ann. Endocr. (Paris) 1968, 29, 55.
- 61 - DEMURA H., WEST C.D., NUGENT C.A., NAKAGAWA K., TYLER F.H.
A sensitive radio-immunoassay for plasma ACTH levels.
J. Clin. Endocr., 1966, 26, 1297.
- 62 - DEROT M., FREYCHET P., CHAPUT J.C., KLEINKNECHT D., HIRSZEL P., TCHOBRUTSKY G.
Etude clinique et biologique d'un cas d'hypercorticisme paranéoplasique en rapport
avec un nesidioblastome malin.
Ann. Endocr. (Paris), 1968, 29, 765.
- 63 - DEXTER R.N., ORTH D.N., ABE K., NICHOLSON W.E., LIDDLE G.W.
Cushing's disease without hypercorticism.
J. Clin. Endocr., 1970, 30, 573.
- 64 - DINGMAN J.F., LIM N.Y.
Cushing's syndrome due to an ACTH secreting chromophobe adenoma. Report of a
case treated by hypophysectomy.
New. Eng. J. Med., 1962, 267, 696.
- 65 - DOE R.P., ZINNEMAN H.H., FLINK E.B., ULSTRO M.
Significance of concentration of non protein bound plasma cortisol in normal sub-
ject, Cushing's syndrome, pregnancy and during estrogen therapy.
J. Clin. Endocr., 1960, 20, 1484.
- 66 - EDDY R.L.
Aqueous Vasopressin provocative Test of anterior pituitary function.
J. Clin. Endocr., 1968, 28, 1836.
- 67 - EKMAN H., HAKANSSON B., Mc CARTY J.D., LEHMANN J., SJÖGREN B.
Plasma 17- hydroxycorticoides in Cushing's syndrome.
J. Clin. Endocr., 1961, 21, 684.

- 68 - ESTEP H.L., ISLAND D.P., NEY R.L., LIDDLE G.W.
Pituitary adrenal dynamics during surgical stress.
J. Clin. Endocr., 1963, 23, 419.
- 69 - FALLS J.L.
Accessory adrenal cortex in broad ligament. Incidence and functional significances.
Cancer. 1953, 8, 143.
- 70 - FLEISCHER N., VALE W.
Inhibition of Vasopressin induced ACTH release from the pituitary by glucocorticoids in vitro.
Endocrinology. 1968, 83, 1232.
- 71 - FLEISCHER N., RAWLS W.F.
ACTH synthesis and release in pituitary monolayer culture : effect of dexamethasone.
Amer. J. Phys., 1970, 219, 445.
- 72 - FORTIER C.
Nervous control of ACTH secretion.
in "The pituitary gland". Ed. by Harris G.N., Donovan B.T., p.195.
- 73 - FRENCH F.S., MACFIE J.A., BAGGETT B., WILLIAMS T.F., VAN WYK J.J.
Cushing's syndrome with a paradoxical response to dexamethasone.
Amer. J. Med., 1969, 47, 619.
- 74 - FUJITA T.
Determination of corticotropin (ACTH) in human blood and urine by a modified oxycellulose method.
J. Clin. Endocr., 1957, 17, 512.
- 75 - GARREN L.D.
The mechanism of action of adreno-corticotrophic hormone.
Vitamins Hormones. N.Y., 1968, 26, 119.
- 76 - de GENNES J.L.
Syndrome de Cushing de l'enfant.
IXème réunion des Endocrinologistes de Langue Française. Montréal., 1967, p. 237.
(Masson Ed. Paris).
- 77 - de GENNES J.L., GARNIER H., CALMETT E., MALINSKY M., BERTRAND C.
Etude clinique, biologique et histologique d'un cas exemplaire de polymicroadénomatose cortico-surrénale.
Ann. Endocr. (Paris), 1970, 31, 1022.
- 78 - GILBERT M.G., CLEVELAND W.W.
Cushing's syndrome in infancy.
Pediatrics. 1970, 46, 217.
- 79 - GIRARD F., VANCE V.K.
Modification of Lipscomb Nelson bio-assay for ACTH.
Endocrinology. 1962, 71, 325.

- 80 - GIRARD F., BINOUX M., FRANCESCHI R.M.
Activité de la cortico-surrénale chez le rat Wistar hypophysectomisé.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 1964, 9, 945.
- 81 - GIRARD F., BINOUX M., PHAM-HUU-TRUNG M.T.
Méthode d'estimation de l'activité corticotrope du plasma.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol. Paris. 1966, 11, 732.
- 82 - GIVENS J.R., CAMACHO A., PATTERSON Ph.
Effect of aminogluthetimide and reserpine on Human. Pituitary Adrenal Axis :
Remission of a case of Cushing's disease.
Metabolism. 1970, 19, 818.
- 83 - GONZALEZ-LUQUE A., L'AGE M., DHARIWAL A.P.S., YATES F.E.
Stimulation of corticotropin release by corticotropin releasing factor (CRF) or
by vasopressin following intrapituitary infusions in unesthetized dogs : inhibi-
tion of the responses by dexamethasone.
Endocrinology. 1970, 86, 1134.
- 84 - GRABER A.L., GIVENS J.R., NICHOLSON W.E., ISLAND D.P., LIDDLE G.W.
Persistence of diurnal rhythmicity in plasma ACTH concentrations in cortisol defi-
cient patients.
J. Clin. Endocr. 1965, 25, 804.
- 85 - GRABER A.L., NEY R.L., NICHOLSON W.E., ISLAND D.P., LIDDLE G.W.
Natural history of pituitary adrenal recovery following long term suppression with
corticosteroids.
J. Clin. Endocr., 1965, 25, 11.
- 86 - GRAY C.H., PARROTT D.M.V.
Observations on a method of measuring adreno-corticotrophic hormone in plasma.
J. Endocr., 1953, 9, 236.
- 87 - GREENWOOD F.C., LANDON J.
Assessment of hypothalamic pituitary function in endocrine disease.
J. Clin. Path. 1966, 19, 284.
- 88 - GREMY F., SALMON D.
Bases statistiques pour la recherche médicale et biologique.
Dunod Ed., Paris. 1969.
- 89 - GUILLEMIN R., CLAYTON G.W., SMITH J.D., LIPSCOMB H.S.
Measurement of free corticosteroids in rat plasma : physiological validation of
a method.
Endocrinology. 1958, 63, 349.
- 90 - GUILLEMIN R.
Steroidogenic activities of purified alpha-, beta-, gamma, delta corticotropins
and pepsin degradation products of beta corticotropin.
Endocrinology. 1966, 66, 819.

- 91 - GUILLEMIN R., SCHALLY A., ANDERSEN R., LIPSCOMB H.S., LONG J.
Sur l'existence de deux types de substances à action hypophysiotrope.
C.R. Acad. Sc. (Paris), 1960, 250, 4462.
- 92 - GUILLEMIN R.
Sur la nature des substances hypothalamiques qui contrôlent la sécrétion des hormones anté-hypophysaires.
J. Physiol. (Paris). 1963, 55, 7.
- 93 - GWINUP G.
Studies on the mechanism of vasopressin induced steroid secretion in man.
Metabolism. 1965, 14, 1282.
- 94 - GWINUP G., STEINBERG T., KING C.G., VERNIKOS-DANELIS J.
Vasopressin induced ACTH secretion in man.
J. Clin. Endocr., 1967, 27, 927,.
- 95 - HALLWRIGHT G.P., NORTH K.A.K., REID J.D.
Pigmentation and Cushing's syndrome due to malignant tumor of the pancreas.
J. Clin. Endocr. 1964, 24, 496.
- 96 - HAMANAKA Y., MONDEN Y., NOZUMI T., MATSUMOTO K.
Effects of surgery on plasma levels of cortisol, corticosterone and non protein bound cortisol.
Acta Endocr. 1970, 64, 439
- 97 - HARTOG M., JOPLING .F., FOTHERBY K., MATTINGLY D., RUSSEL FRASER T.
The assessment of patients with Cushing's syndrome before and after pituitary implantation.
Memoirs of the society for Endocrinology. 1968, 17, 271.
- 98 - HAWLEY W.D., FLORIS de BALBIAN VERSTER, GLORIA VEGA de RODRIGUEZ, SCHALLY A.V. BOWERS C.Y.
A simple twenty four hour test to evaluate hypothalamus pituitary adrenal cortical function.
J. Clin. Endocr., 1968, 28, 558..
- 99 - HEDGE G.A., YATES H.B., MARCUS R., YATES F.E.
Site of action of vasopressin in causing corticotropin release.
Endocrinology. 1966, 79, 328.
- 100 - HELLMAN L., NAKADA F., CURT J., WEITZMAN E.D., KREAM J., ROFFWARG H., ELLMAN S. FUKUSHIMA D.K., GALLAGHER T.F.
Cortisol is secreted episodically by normal Man.
J. Clin. Endocr. 1970, 30, 411.
- 101 - HELLMAN L., WEITZMAN E.D., ROFFWARG H., FUKUSHIMA D.K., YOSHIDA K., GALLAGHER T.F.
Cortisol is secreted episodically in Cushing's syndrome.
J. Clin. Endocr., 1970, 30, 686.

- 102 - HELLMAN L., WEITZMAN E.D., BOFFWARG H., FUKUSHIMA D.K., YOSHIDA K., ZUMOFF B. GALLACHER T.F.
Effect of Op¹DDD on cortisol secrety pattern in Cushing's syndrome.
J. Clin. Endocr., 1970, 31, 227.
- 103 - HILL C.D., SINGER B.
Inhibition of the response to pituitary adreno-corticotrophic hormone in the hypophysectomized Rat by circulatory corticosterone.
J. Endocr., 1968, 42, 301.
- 104 - HODGES J.R., MITCHLEY S.
The effect of beta methasone on circadian and stress induced pituitary adreno-cortical function in the rat.
Brit. J. Pharmacol., 1970, 38, 719.
- 105 - IBAYASCHI H., FUJITA T., MOTOHASCHI K., OSHAWA N., MURAKAWA S., YOKOTA T., OKINAKA S.
Determination of ACTH in human urine by a benzoic acid adsorption method.
J. Clin. Endocr., 1961, 21, 140.
- 106 - JAILER J.W., LONGSON D., CHRISTY N.P.
Studies in Cushing's syndrome : adrenal weight maintaining activity in the plasma of patients with Cushing's syndrome.
J. Clin. Invest., 1957, 36, 1608.
- 107 - JAMES V.H.T., LANDON J., WYNN V.
Oral and intraveinuous suppressi tests in the diagnosis of Cushing's syndrome.
J. Endocr., 1965, 33, 515.
- 108 - JAMES V.H.T., LANDON J., WYNN V., GREENWOOD F.C.
A fondamental defect of adreno-cortical control in Cushing's disease.
J. Endocr., 1968, 40, 15.
- 109 - JAMES V.H.T., LANDON J., FRASER R.
Some observations on the control of cortisol secretion in man.
Memoirs of the Society for Endocrinology, 1968, 17, 141.
- 110 - JARETT L., LACY P.E., KIPNIS D.M.
Characterization by immuno-fluorescence of an ACTH like substance in non pitui-tary tumors from patients with hyperadrenocorticism.
J. Clin. Endocr. 1964, 24, 543
- 111 - JOB J.C., LAMBERTZ J., LAUDAT Ph., LAUDAT M.H., SCHOELLER J.P., ROSSIER A., BRICAIRE H.
L'épreuve de stimulation cortico-surrénale par la 1-24 corticotrophine (CIBA 30 920 BA) chez l'enfant.
Arch. Franç. Pédiatr., 1967, 24, 57.
- 112 - JONES J.E., SHANE S.R., GILBERT E., FLINK E.B.
Cushing's syndrome induced by the ectopic production of ACTH by bronchial carci-noid.
J. Clin. Endocr., 1969, 29, 1.

- 113 - JUBIZ W., MATSUKURA S., MEIKLE A.W., HARADA G., WEST C.D., TYLER F.H.
Plasma metyrapone, adrenocorticotrophic hormone, cortisol and deoxycortisol levels
Sequential changes during oral and intravenous metyrapone administration.
Arch. Intern. Med. (Chicago) 1970, 125, 468.
- 114 - JUBIZ W., MEIKLE A.W., WEST C.H., TYLER F.
Single dose metyrapone test.
Arch. Intern. Med., 1970, 125, 472.
- 115 - KAY S., WILLSON M.A.
Ultrastructural studies of an ACTH secreting thymic tumor.
Cancer, 1970, 26, 445.
- 116 - KENDALL J.W., GREER M.H., RUSTIN G.
Evidence for a neural origin of Cushing's syndrome associated with bilateral
adrenal hyperplasia.
J. Clin. Invest., 1966, 45, 1032.
- 117 - KENDALL J.W.
Diurnal variation of adrenocortical function in hypophysectomized rats with
multiple heterotopic pituitary homografts.
Nature (London) 1967, 215, 876.
- 118 - KENDALL J.W., ALLEN C.
Studies on the glucocorticoid feed back control of ACTH secretion.
Endocrinology, 1968, 82, 397.
- 119 - KEPLER E.J.
Cushing's disease : primary disorder of adrenal cortices.
Ann. New York Acad. Sc., 1949, 50, 657.
- 120 - KITAY J.I., HOLUB D.A., JAILER J.W.
Inhibition of pituitary ACTH release : an extra-adrenal function of exogenous
ACTH.
Endocrinology. 1959, 64, 475.
- 121 - KLOTZ H.P., KHALIFAT S.R., GUIOT G., TRIGO J.C.
Maladie de Cushing par hyperplasie bilatérale des surrénales. Découverte chirurgi-
cale d'un adénome basophile de l'hypophyse.
Ann. Endocr. (Paris) 1967, 28, 473.
- 122 - KNAPP M.S., KEANE P.M., WRIGHT J.G.
Circadian rythm of plasma 11 hydroxy corticosteroids in depressive illness,
congestive heart failure and Cushing's syndrome.
Brit. Med. J., 1967, 2, 27.
- 123 - KOLANOWSKI J., JEANJEAN M., CRABBE J.
Réponse du cortex surrénal humain à la corticotropine : potentialisation malgré
l'intervalle de temps séparant deux stimulations.
Ann. Endocr., 1969, 30, 857.

- 124 - KRAICER J., MILLIGAN J.W.
Suppression of ACTH Release from adenohypophysis by corticosterone : An in vitro study.
Endocrinology. 1970, 87, 371.
- 125 - KREINETH K., ESSELBORN V.M.
Simultaneous Grave's disease and Cushing's syndrome with unusually low levels of plasma cortisol.
J. Clin. Endocr., 1968, 28, 89.
- 126 - KRIEGER D.T., KRIEGER H.P., SOFFER L.J.
Cushing's syndrome associated with suprasellar tumor.
Acta Endocr. (Kbn), 1964, 47/2, 185.
- 127 - KRIEGER D.T., and KRIEGER H.P.
Circadian variations of the plasma 17 hydroxy-corticosteroids in central nervous system disease.
J. Clin. Endocr. 1966, 26, 929.
- 128 - KRIEGER D.T., GLICK S., SILVERBERG A., KRIEGER H.P.
A comparative study of endocrine. Tests in hypothalamic disease. Circadian periodicity of plasma 11 OHCS levels, plasma 11 OHCS and growth hormone response to insulin Hypoglycemia and metyrapone responsiveness.
J. Clin. Endocr. 1968, 28, 1589.
- 129 - KRIEGER D.T., KRIEGER H.P.
Effect of dexamethasone on pituitary adrenal activation following intra-hypothalamic implantation of "neurotransmitters".
Endocrinology, 1970, 67, 179.
- 130 - KRIEGER H.P., KRIEGER D.T.
Chemical stimulation of the brain : effect on adrenal corticoid release.
Amer. J. Physiol., 1970, 218, 1632.
- 131 - KYLE L.H., MEYER R.J., CANARY J.J.
Mechanism of adrenal atrophy in Cushing's syndrome due to adrenal tumor.
New Engl. J. Med., 1957, 257, 57.
- 132 - LABRIE F., PELLETIER G., LABRIE R., HOKIM M.A., DELGADO A., Mac INTOSH B., FORTIER B.
Liaison transcortine-corticostérone et contrôle de l'activité hypophyso-surrénale chez le rat. Interactions hypophyse-thyroïde -surrénales - gonades.
Ann. Endocr., 1968, 29, 29.
- 133 - LANDON J., JAMES V.H.T., STOKER D.J.
Plasma cortisol response to lysine-vasopressin - comparison with other tests of human pituitary adreno-cortical function.
The Lancet, 1965, 2, 1156.
- 134 - LANDON J., JAMES V.H.T. and PEART W.S.
Cushing's syndrome associated with a "corticotrophin" producing bronchial neoplasm (results of corticotrophin assays and of pituitary adrenal function tests)
Acta Endocr. (Kobenhavn), 1967, 56, 321.

.../...

135 - LANDON J., GREENWOOD F.C.

Homologous radioimmunoassay for plasma levels of corticotrophin in man.
Lancet, 1968, 1, 273.

136 - LEFKOWITZ R.J., ROTH J.

Radio receptor assay of adrenocorticotrophic hormone : new approach to assay of
of polypeptide hormones in plasma.

Sciences 1970, 170, 633.

137 - LEMON F.C., FINE M.B., GRASSO S.G., KINSELL L.W.

ACTH-like Activity in a thymoma associated with gonadal Dysgenesis.

J. Clin. Endocr., 1966, 26, 1.

138 - LEVIN M.E.

The development of bilateral adenomatous adrenal hyperplasia in a case of
Cushing's syndrome of eighteen years duration.

Amer. J. Med., 1966, 40, 318.

139 - LIDDLE G.W., ESTEP H.L., KENDALL J.W., WILLIAMS W.C., TOWNES A.W.

Clinical application of a new test of pituitary reserve.

J. Clin. Endocr., 1959, 19, 875.

140 - LIDDLE G.W.

Test of pituitary adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome.

J. Clin. Endocr., 1960, 20, 1539.

141 - LIDDLE G.W., ISLAND D.P., MEADOR C.K.

Normal and abnormal regulation of corticotropin secretion in man.

Rec. Progr. Horm. Res., 1962, 18, 125.

142 - LIDDLE G.W., GIVENS J.R., NICHOLSON W.E., ISLAND D.P.

The ectopic ACTH syndrome.

Cancer Res., 1965, 25, 1057.

143 - LIDDLE G.W., SHUTE A.M.

The evolution of Cushing's syndrome as a clinical entity.

Advances Intern. Med., 1969, 15, 175.

144 - LIDDLE G.W., NICHOLSON W.E., ISLAND D.P., ORTH D.N., ABE K., LOWDER S.C.

Clinical and labotory studies of ectopic humoral syndrome.

Rec. Prog. in Horm. Research.1969, 25, 283.

145 - LINDHOLM J., RASMUSSEN P., KORSGAARD O.

Chromophobe adenomas of the pituitary gland in Cushing's disease.

Acta Endocr. (Kobenhavn), 1969, 62, 647.

146 - LINN J.E., BOWDOIN B., FARMER T.A., MEADOR C.K.

Observations and comments on failure of dexamethasone suppression.

New. Engl. J. Med., 1967, 277, 403.

.../...

- 147 - LIPSCOMB H.S., NELSON D.H.
A sensitive biologic assay for ACTH.
Endocrinology. 1962, 71, 13.
- 148 - LITTA-MODIGNANI R., BADONI M.
Metyrapone and pyrogen tests in hyperadrenocorticism : evaluation of blood corticotropin levels.
J. Endocr., 1968, 42, 245.
- 149 - LIVANOU T., FERRIMAN D., JAMES V.H.T.
Recovery of hypothalamo pituitary adrenal function after corticosteroid therapy.
Lancet. 1967, 2, 856.
- 150 - LIVANOU T., FERRIMAN D. and CORNS M.
Hypothalamo pituitary adrenal function in hypercorticosteroid states.
Acta Endocr. (kopenhagen) 1968, 58, 497.
- 151 - LUTON J.P., LEPRAT J., BRICAIRE H.
Tumeurs hypophysaires et maladies de Cushing.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1967, 118, 533.
- 152 - LUTON J.P., LAUDAT Ph., BRICAIRE H.
L'emploi de bêta 1-24 corticotrophine retard dans l'exploration fonctionnelle du cortex surrénal.
Ann. Endocr. (Paris) 1969, 30, 456.
- 153 - LUTON J.P., GIRARD F., PHAM-HUU-TRUNG M.T., BINDUX M., LEPRAT J., BRICAIRE H.
Thymome malin avec hypercorticisme. Etude clinique et biologique pré et post opératoire.
Ann. Méd. Intern., 1970, 121, 61.
- 154 - Mc HARDY-YOUNG S., HARRIS P.W.R., LESSOF M.H., LYNE C.
Single Dose dexamethasone suppression Test for Cushing's syndrome.
Brit. Med. J., 1967, 2, 740.
- 155 - Mc MILLAN M. and MAISEY M.N.
Effects of amino glutethimide in a case of ectopic ACTH syndrome. Influence on steroid metabolism.
Acta Endocr. (Kopenhagen) 1970, 64, 676.
- 156 - MARKS V.
Cushing's syndrome occuring with pituitary chromophobe tumours.
Acta Endocr., 1959, 32, 527.
- 157 - MARTIN M.M., HELMAN D.E.
Temporal variations in SU 4885 responsiveness in man : Evidence in support of circadian variations in ACTH secretion.
J. Clin. Endocr., 1964, 24, 253.
- 158 - MASON A.S., GREENBAUM D.
Cushing's syndrome and skin pigmentation.
Brit. Med. J., 1962, 2, 445.

- 159 - MATHIEU DE FOSSEY B., LUTON J.P., BRICAIRE H.
Notre expérience de l'Op'DDD dans le traitement des hypercorticismes.
Ann. Endocr. (Paris), 1968, 29, 93.
- 160 - MATTINGLY D., TYLER C.
Simple screening test for Cushing's syndrome.
Brit. Med. J., 1967, 4, 394.
- 161 - MAUVAIS J., ARVIS P., BAULIEU E.E.
Etude hormonale du syndrome de Cushing.
Hormonologie Surrénale. L'expansion Ed. Paris, 1965, 254, 271.
- 162 - MEADOR C.K., LIDDLE G.W., ISLANOS D.P., NICHOLSON W.E., LUCAS C.P., NUCKTON J.G., LUETCHER J.A.
Cushing's syndrome in patients with tumors arising from non endocrine tissu.
J. Clin. Endocr., 1962, 22, 693.
- 163 - MEADOR C.K., BOWDOIN B., OWEN W., FARMER A.T.
Primary adrenocortical dysplasia : a rare cause of Cushing's syndrome.
J. Clin. Endocr., 1967, 27, 1255.
- 164 - MELONI C.R., TUCCI J., CANARY J.J., KYLE L.H.
Cushing's syndrome due to bilateral adrenocortical hyperplasia caused by a benign adrenal medullary tumor.
J. Clin. Endocr., 1966, 26, 1192.
- 165 - MELVIN K.E.W., TASHJIAN A.H. , CASSIDY C.E., GIVENS J.R.
Cushing's syndrome caused by ACTH and calcitonin secreting medullary carcinoma of the thyroid.
Metabolism. 1970, 19, 831.
- 166 - MIURA K., SASAKI C., KATSUUSHIMA I., OHTOMO T., SATO S., DEMURA H., TORIKAI T., SASANO N.
Pituitary adreno-cortical studies in patients with Cushing's syndrome induced by thymoma.
J. Clin. Endocr., 1967, 27, 631.
- 167 - MIURA K., DEMURA H., SATO E., SASANO N., SHINIZU N.
A case of ACTH secreting cancer of the colon.
J. Clin. Endocr. 1970, 31, 591.
- 168 - de MOOR P., RASKIN M. et STEEND O.
Dosage fluorométrique des Δ^4 -3 céto 11 hydroxycorticoïdes plasmatiques et urinaires libres.
Ann. Endocr. (Paris), 1960, 21, 479.
- 169 - de MOOR P., ROELS H., DELA , and CRABBE.
Unusual case of adrenocortical hyper function.
J. Clin. Endocr., 1965, 25, 612.

- 170 - MOSES A.M., MILLER M.
Stimulation and inhibition of ACTH release in patients with pituitary disease.
J. Clin. Endocr. 1968, 28, 1581.
- 171 - MOTTA M., MANGILI G., MARTINI L.
A "short" feed back loop in the control of ACTH secretion.
Endocrinology. 1965, 77, 392.
- 172 - MOTTA M., FRASCHINI F., PIVA F., MARTINI L.
Hypothalamic and extra-hypothalamic mechanisms controlling adrenocorticotrophin secretion.
Memoirs of the Society for Endocrinology. 1968, 17, 3.
- 173 - MULDER A.H., GEUZE J.J., de WIED D.
Studies on the sub cellular localisation of corticotrophin releasing factor (CRF) and vasopressin in the median eminence of the rat.
Endocrinology 1970, 87, 61.
- 174 - NELSON D.H., SAMUELS L.T.
A method for the determination of 17-hydroxy-corticosteroids in the blood.
J. Clin. Endocr., 1952, 12, 519.
- 175 - NELSON D.H., HUME D.M.
Corticosteroid secretion in the adrenal venous blood of the hypophysectomized dog as an assay for ACTH.
Endocrinology. 1955, 57, 164.
- 176 - NELSON D.H., MEAKIN J.W., DEALY J.B. Jr., MATSON D.D., EMERSON K Jr., THORN G.W.
ACTH producing tumor of the pituitary gland.
New Engl. J. Med., 1958, 258, 161.
- 177 - NELSON D.H., MEAKIN J.W., THORN G.W.
ACTH producing tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome.
Ann. Int. Med., 1960, 52, 560.
- 178 - NELSON D.H., SPRUNT J.G.
Pituitary tumors post adrenalectomy for Cushing's syndrome.
Proc. 2 nd International Congress of Endocrinology. London 1964
Excerpta Med. Found , Ed. Amsterdam, p. 1063
- 179 - NELSON D.H., SPRUNT J.G., MIMS R.B.
Plasma ACTH determinations in 58 patients before or after adrenalectomy for Cushing's syndrome.
J. Clin. Endocr., 1966, 26, 722.
- 180 - NELSON D.H., BRUDISH A.
Evidence for a diurnal rhythm of corticotrophin releasing factor (CRF) in the hypothalamus.
Endocrinology. 1969, 85, 861.

- 181 - NEY R.L., SHIMIZU N., NICHOLSON W.E., ISLAND D.P., LIDDLE G.W.
Correlation of plasma ACTH concentration with adrenocortical response in normal human subjects, surgical patients and patients with Cushing's disease.
J. Clin. Invest., 1963, 42, 1669.
- 182 - NEY R.L., ORTH D.N., LIDDLE G.W.
Evaluation of pituitary-adrenal function in man.
Memoirs of the Society for Endocrinology. 1968, 17, 285.
- 183 - NICHOLS T., NUGENT C.A., TYLER F.H.
Diurnal variation in suppression of adrenal function by glucocorticoids.
J. Clin. Endocr., 1965, 25, 343.
- 184 - NICHOLS T., NUGENT C.A., TYLER F.H.
Steroids laboratory tests in the diagnosis of Cushing's syndrome.
Amer. J. Med., 1968, 45, 116.
- 185 - NUGENT C.A., EIKNES K., KENT H.S., SAMUELS L.T., TYLER F.H.
A possible explanation for Cushing's syndrome associated with adrenal hyperplasia.
J. Clin. Endocr., 1960, 20, 1259.
- 186 - NUGENT C.A., NICHOLS T., TYLER F.H.
Diagnosis of Cushing's syndrome. (Single dose dexamethasone suppression test).
Arch. Intern. Med., 1963, 116, 172.
- 187 - ONCAL L.W., KIPNIS D.M., LOSE S.A., LACY P.E., JARETT L.
Secretion of various endocrine substances by ACTH secreting tumors. Gastrin, melanotropin, norepinephrine, serotonin, parathormone, vasopressin, glucagon.
Cancer. 1968, 21, 1219.
- 188 - ORTH D.N., ISLAND D.P., LIDDLE G.W.
Experimental alteration of the circadian rhythm in plasma cortisol (17 OHCS) concentration in man.
J. Clin. Endocr., 1967, 27, 549.
- 189 - OYAMA N., SAITO T., IJOMATU I., SAMEJIMA N., LIEMURA T., ARIMURA A.
Plasma levels of ACTH and cortisol in man during diethyl ether anesthesia and surgery.
Anesthesiology. 1968, 29, 559.
- 190 - PAVLATOS F. Ch., SMILO R.P., FORSHAM P.H.
A rapid screening Test for Cushing's syndrome.
J A M A. 1965, 193, 720.
- 191 - PEARSON O.H., in "LIDDLE G.W., ISLAND D., MEADOR C.K.
Normal and abnormal regulation of corticotropin secretion in man.
Rec. Prog. Horm. Res., 1962, 18, 164.

- 192 - PENNINGTON L.F., KREISBERG R.A., HERSHMAN J.M.
Anomalous response to Metyrapone in Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma
J. Clin. Endocr., 1970, 30, 125.
- 193 - PFEIFFER E.F., GARMENDIA F., VAUBEL E.
Plasma ACTH in normal subjects and Cushing's patients following metopirone (SU 4885) administration.
Acta Endocr., 1962, 67, suppl., 74.
- 194 - PHAM-HUU-TRUNG M.T., GIRARD F., BINOX M., MOZZICONACCI P.
Problèmes posés par le dosage fluorométrique du cortisol plasmatique dans l'hyperplasie congénitale des surrénales.
Path. Biol., 1969, 17, 487.
- 195 - PHAM-HUU-TRUNG M.T.
Action de la lysine-vasopressine sur le système hypothalamo-hypophyso-surrénalien.
Thèse, Faculté de Pharmacie de l'Université de Paris. 1970.
- 196 - PHAM-HUU-TRUNG M.T.
Dosage du cortisol plasmatique par liaison compétitive à la transcortine.
Ann. Biol. Clin., 1970, 28, 145.
- 197 - PHIFER R.F., SPICER S.S., ORTH D.N.
Specific demonstration of the Human Hypophyseal Cells which produce adrenocorticotrophic hormone.
J. Clin. Endocr., 1970, 31, 347.
- 198 - PORTER C.C., SILBER R.H.
A quantitative color reaction for cortisone and related 17, 21 dihydroxy -20-Keto steroids.
J. Biol. Chem., 1950, 185, 201.
- 199 - PURVES H.D., SIRETT N.E.
The stability of endogenous and exogenous corticotrophin in rat plasma as established by a bioassay in intact rats.
J. Endocr., 1968, 41, 491.
- 200 - RACADOT J., PEILLON F., DECOURT J., GILBERT-DREYFUS.
Le problème de la nature des adénomes hypophysaires dans la maladie de Cushing.
Sem. Hôp. Paris. 1966, 42, 469.
- 201 - RACADOT J., GIRARD F., BINOX M.
Contribution à la physiopathologie de la maladie de Cushing. Histologie de l'hypophyse. Etude de la régulation hypophyso-surrénalienne.
IXème Réunion des Endocrinologues de Langue Française. Montréal. 1967, p.1 (Masson Ed. Paris).

.../...

- 202 - RAPPAPORT R., SEBAOUN J., MODAI J., DRAY F., GILBERT-DREYFUS
Exploration de la fonction corticotrope de l'anté-hypophyse par le dosage des corticoïdes plasmatiques au cours de la perfusion d'extraits post-hypophysaires.
Ann. Endocr.(Paris) 1963, 24, 445.
- 203 - RAPPAPORT R., DRAY F., LEDRU J.M., SAVOIE J.C., SEBAOUN J., MARIE J., GILBERT-DREYFUS.
Mesure de la sécrétion du cortisol par dilution isotopique et comparaison avec d'autres index de la sécrétion cortico-surrénalienne chez l'adulte et chez l'enfant.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 1965, 10, 46.
- 204 - RAYYIS S.S., BETHUNE J.E.
Radio-immuno-assayable ACTH in dexamethasone non suppressible Cushing's syndrome.
J. Clin. Endocr., 1969, 29, 1231.
- 205 - REES J.R., BAYLISS R.I.S.
Cushing's syndrome with pituitary tumor and pigmentation.
Proc. Roy. Soc. Med., 1959, 52, 256.
- 206 - RINNE U.K.
Vasopressin test in central nervous system pituitary disorders.
Neuro-Endocrinology. 1968, 3, 211.
- 207 - ROMANOFF E.B., HUDSON P., PINCUS G.
Isolation of hydrocortisone and corticostérone from human adrenal vein blood.
J. Clin. Endocr., 1953, 13, 1546.
- 208 - ROSNER J.M., COS J.J., BIGLIERI E.G., HANE S., FORSHAM P.
Determination of urinary unconjugated cortisol by glass fiber chromatography in the diagnosis of Cushing's syndrome.
J. Clin. Endocr., 1963, 23, 820.
- 209 - ROVIT R.L., DUANE T.
Cushing's syndrome and pituitary tumors. Pathophysiology and ocular manifestations of ACTH secreting pituitary adénomas.
Amer. J. Med., 1969, 46, 416.
- 210 - RUSSELL S.M., DHARIWAL A.P.S., Mc CANN S.M., YATES F.E.
Inhibition by dexamethasone of the in vivo pituitary response to corticotropin releasing factor (CRF).
Endocrinology. 1969, 85, 512.
- 211 - SALASSA R.M., KEARNS T.P., KERNOHAN J.W., SPAGUE R.G., Mc CARTHY C.S.
Pituitary tumors in patients with Cushing's syndrome.
J. Clin. Endocr., 1959, 19, 1523.
- 212 - SANDBERG A.A., SLAUN WHITE W.R.
Transcortin : a corticosteroid binding protein of plasma 11 levels in various conditions and effect of oestrogens.
J. Clin. Invest., 1959, 38, 1290.

- 213 - SAYERS M.A., SAYERS G., WOODBURY L.A.
The assay of adrenocorticotrophic hormone by adrenal ascorbic acid depletion method.
Endocrinology. 1948, 42, 379.
- 214 - SAYERS G., ROYCE P.C.
Régulation of the secretory Activity of the Adrenal cortex.
in " Clinical Endocrinology I". (E.B. ASTWOOD, éd. 1960, p.323).
- 215 - SAYLE B.A., LANG P.A., GREEN W.D.Jr., BOSWORTH W.C., GREGORY R.
Cushing's syndrome due to Islet Cell Carcinoma of the Pancreas. Report of two cases : one with elevated 5 hydroxy in dole acetic acid and complicated by aspergillitis.
Ann. Intern. Med., 1965, 63, 58.
- 216 - SCHALLY A.V., MULLER E.E., ARIMURA A., BOWERS C.Y., SAITO T., REDDING T.W., SAWANO S., PIZZOLATO P.
Releasing factors in human hypothalamic and neurohypophyseal extracts.
J. Clin. Endocr., 1967, 27, 755.
- 217 - SCHWARTZ D.
Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes.
Flammarion Ed. Paris. 1963.
- 218 - SEGAL B.M., CHRISTY N.P.
Potentiation of the biologic activity of ACTH by human plasma.
J. Clin. Endocr., 1968, 28, 1465.
- 219 - SEGAL B.M., DRUCKER W.D., BENOVIETZ H., VERDE A.L., CHRISTY N.P.
Further studies of adrenal weight Maintening activity in the plasma of patients with Cushing's disease.
Am. J. Med., 1970, 49, 34.
- 220 - SEIDENSTICKER J.F., FOLK R.L., WIELAND R.G., HAMWI G.J.
Screening test for Cushing's syndrome with plasma 11 hydroxycorticosteroids.
J A M A., 1967, 202, 87.
- 221 - SHELDON W.H., GOLDEN A., BONDY P.K.
Cushing's syndrome produced by a pituitary basophil carcinoma with hepatic metastasis.
Amer. J. Med., 1954, 17, 134.
- 222 - SHENKIN A., NUKI G., LINDSAY R.M., WHALEY K., DOWNIE W.W., DICK W.C.
The lysine-vasopressin test: an evaluation of two methods of administration in non corticosteroid treated and corticosteroid treated patients with rheumatoid arthritis.
J. Endocr., 1970, 47, 1.
- 223 - SHIMA S., MITSUNAGA M., NAKAO T.
Effect of ACTH on corticosteroidogenesis and adenyl cyclase activities in the Rat adrenal tissue.
Endocrinology. 1971, 88, 465.

- 224 - SHIMIZU N., OGATA E., NICHOLSON W.E., ISLAND D.P., NEY R.L., LIDDLE G.W.
Studies on the melanotropic activity of human plasma and tissues.
J. Clin. Endocr., 1965, 25, 984.
- 225 - SHRANK A.B., TURNER R.
Pituitary adenoma with Cushing's syndrome.
Brit. Med J., 1960, 1, 849.
- 226 - SILBER R.H., BUSCH R.D., OSLAPAS R.
Practical procedure for estimation of corticosterone or hydrocortisone,
Clin. Chemist., 1958, 4, 278.
- 227 - SILVESTRINI F., BADONI M., LITTA MODIGNANI R., GELLI D., LAMPERTICO M.,
D'ALONZO R.
Blood corticotrophin and 17 hydrocorticosteroid evaluation following vasopressin
pyrogen and methopyrapone administration to normal subjects and to patients
suffering from Cushing's syndrome.
Proc. 2nd Int. Congr. on Hormonal, Steroids. - Int. Congress, series n° 132, 1122
Excerpta Medica - Amsterdam, Milano, 1967.
- 228 - SIMKIN B., PANISH J.F., PALMER W.S., COHEN S.
Cushing's syndrome associated with a basophilic carcinoma of the pituitary.
Ann. of Intern. Med., 1962, 56, 495.
- 229 - SIRETT N.E., PURVES H.D.
Plasma corticotrophin estimations in Addison's disease and following adrena-
lectomy for Cushing's disease.
J. Clin. Endocr., 1968, 28, 1367.
- 230 - SIRETT N.E., GIBBS F.P.
Dexamethasone suppression of ACTH release : effect of the interval between
steroid administration and the application of stimuli known to release ACTH.
Endocrinology. 1969, 85, 355.
- 231 - SLAUNWHITE W.R., SANDBERG A.A.
Transcortin : a corticosteroid binding protein of plasma.
J. Clin. Invest., 1959, 38, 384.
- 232 - SPARKS L.L., SMILO R.P., PAVLATOS F.Ch., FORSHAM P.H.
Experience with a rapid oral metyrapone test and the plasma ACTH content in
determining the cause of Cushing's syndrome.
Metabolism. 1969, 18, 175.
- 233 - STEEL K., BAERG R.D., ADAMS D.O.
Cushing's syndrome in association with carcinoid tumor of the lung.
J. Clin. Endocr., 1967, 27, 1285.
- 234 - STRAUCH G., MODIGLIANI E., LUTON J.P., BRICAIRE H.
Partial somatotrophin insufficiency in Cushing's syndrome.
Acta Endocr. (Kobenhavn). 1969, 60, 121.

- 235 - STRAUCH G., LUTON J.P., BRICAIRE H.
L'insuffisance somatotrope des syndromes de Cushing : Répression après traitement de l'hypercorticisme.
Ann. Endocr.(Paris) 1970, 31, 985.
- 236 - STREETEN D.H.P., STEVENSON C.M., DALAKOS T.G., NICHOLAS J.J., DENNICK L.G., FELLERMAN H.
The diagnosis of hypercortisolism. Biochemical criteria. Differentiating patients from lean and obese normal subjects and from females on oral contraceptives.
J. Clin. Endocr., 1969, 29, 1191.
- 237 - STROTT C.A., NAKAGAWA K., NANKIN H., NUGENT C.A.
A phenylalanine-lysine-vasopressin test of ACTH release.
J. Clin. Endocr. 1967, 27, 448.
- 238 - STROTT C.A., NUGENT C.A., TYLER F.H.
Cushing's syndrome caused by bronchial adenomas.
Am. J. Med., 1968, 44, 97.
- 239 - STROTT C.A., KONDOT T., TYLER F.H.
Plasma 11 deoxycorticosteroid and ACTH response to metyrapone (plasma metyrapone test).
J. Clin. Endocr. 1969, 29, 6.
- 240 - SUSSMAN L., LIBRIK L., CLAYTON G.
Effect of prior ACTH administration on ACTH release in Man.
Metabolism. 1965, 14, 583.
- 241 - SYDNOR K.L., SAYERS G., BROWN H., TYLER F.H.
Preliminary studies on blood ACTH in man.
J. Clin. Endocr., 1953, 13, 891.
- 242 - TAKEBE K., KUROSHIMA A., YAMAMOTO M., HORIUCHI Y., ITOH S., BOWERS C.Y., SHALLY A.V.
Effect of lysine vasopressin dimer on corticotropin release in man.
J. Clin. Endocr., 1968, 28, 73.
- 243 - TAKEBE K., KUNITA HARUHIK O., SAKAKURA M., HORIUCHI Y.
Effects of dexamethasone on ACTH release induced by lysine vasopressin in man
time interval between dexamethasone and vasopressin injection.
J. Clin. Endocr., 1968, 28, 644.
- 244 - TANAKA A., PICKERING B.M., LI C.H.
Relation-ship of chemical structure to in vitro lipolytic activity of peptides occurring in adreno corticotropic and melanocyte stimulating hormones.
Arch. Biochem. Biophys., 1962, 99, 294.
- 245 - TAYLOR A.B., ALBERT A., SPRAGUE R.G.
Adrenotrophic activity of human blood.
Endocrinology. 1949, 45, 335.

- 246 - TEMPLE T.E.Jr., JONES D.J.Jr, LIDDLE G.W., DEXTE R.N.
Cushing's disease : correction of hypercortisolism by Op'DDD.
New Engl. J. Med., 1969, 281, 801.
- 247 - THEVENET^M, LUMBROSO P., NETTER A.
Un cas de maladie de Cushing traité par l'amino-glutéthimide,
Ann. Endocr. (Paris)., 1968, 29, 346.
- 248 - TUCCI J.R., MELONI C.R., CARREON G.G., CANARY J.J.
Pituitary adrenal functional abnormalities in corticogenic adrenal atrophy.
J. Endocrinology. 1965, 32, 823.
- 249 - TUCCI J.R., ESPINER E.A., JAGGER P.I., LAULER D.P., THORN G.W.
Vasopressin in the evaluation of the pituitary. Adrenal Function.
Ann. Intern. Med., 1968, 69, 191.
- 250 - TUCCI R.
Vasopressin test in an adrenocorticotrophic hormone producing tumor.
Ann. Intern. Med., 1969, 70, 236.
- 251 - VAGNUCCI A.I., HESSER M.E., KOZAK G.P., PAUK G.L., LAULER D.P., THORN G.W.
Circadian cycle of urinary cortisol in healthy subjects and in Cushing's syndrome.
J. Clin. Endocr. 1965, 25, 1331.
- 252 - VAGUE P., OLIVER Ch, . .
Dosage radio-immunologique de l'ACTH plasmatique.
Presse Med., 1970, 78, 848.
- 253 - VANCE V.K., GIRARD F., CAHILL G.F.
Effect of ACTH on glucose Metabolism in Rat. Adrenal in vitro.
Endocrinology. 1962, 71, 113.
- 254 - VANCE V.K., REDDY W.J., NELSON D.H., THORN G.W.
Adrenocorticotrophic hormone in human plasma.
J. Clin. Invest., 1962, 41-1, 20.
- 255 - VERNIKOS-DANELIS J.E., ANDERSON E., TRIGG L.
Changes in adrenal corticosterone concentration in rats : methods of bio-assay for ACTH.
Endocrinology. 1966, 79, 624.
- 256 - VIEWEG W.V.R., GRABER A.L., CERCHIO G.M.
Pancreatic islet cell carcinoma with hyperinsulinism and probable ectopic ACTH-MSH secretion.
Arch. Intern. Med. (Chicago), 1969, 124, 731.

- 257 - WEBB-PEPLOE M.M., SPATHIS G.S., REED P.I.
Cushing's syndrome : use of lysine-vasopressin to distinguish over production of corticotrophin by pituitary from other causes of adrenal cortical hyperfunction.
Lancet. 1967, 1, 195.
- 258 - WEICHER R.F.
The Neural Ectodermal Origin of the peptide secreting endocrine glands. A unifying concept for the etiology of multiple endocrine adenomatosis and the inappropriate secretion of peptide hormones by non endocrine tumors.
Am. J. Med., 1970, 49, 232.
- 259 - WEISS E.R., RAYYIS S.S., NELSON D.H., BETHUNE J.E.
Evaluation of stimulation and suppression tests in the étiological of Cushing's syndrome.
Ann. Intern. Med., 1969, 71, 941.
- 260 - WIED D. de, BOHU B., ERNSTA M., DE JONG W., NIEUWENHUIZEN W., PIEPER E.E.M., YASUMURA S.
Several aspects of the influence of vasopressin on pituitary adrenal activity.
Memoirs of the society for Endocrinology. 1968, 17, 159.
- 261 - WILLIAMS W.C., ISLAND D., OLDFIELD R.A., LIDDLE G.W.
Blood corticotropin (ACTH) levels in Cushing's disease.
J. Clin. Endocr., 1961, 21, 426.
- 262 - WYNN V.
The assessment of hypothalamic pituitary adreno-cortical function in man.
Memoirs of the society for Endocrinology. 1968, 17, 213.
- 263 - YALOW R.S., GLICK S.M., ROTH J., BERSON S.A.
Radio-immunoassay of human plasma ACTH.
J. Clin. Endocr., 1964, 24, 1219.
- 264 - YATES F.E., LEEMAN S.E., GLENISTER D.W., DALLMAN M.F.
Interaction between plasma corticosterone concentration and adrenocorticotropin Releasing Stimuli in the Rat : Evidence for the reset of an endocrine feed back control.
Endocrinology. 1961, 69, 67.
- 265 - YATES F.E., RUSSELL S.M., DALLMAN M.F., HEDGE G.A., Mc CANN S.M., DHARIWAL A.P.S.
Potentialisation by vasopressin of corticotropin release induced by corticotropin releasing factor.
Endocrinology. 1971, 88, 3.

VU LE PRÉSIDENT DE THÈSE

P^r MOZZICONACCI

VU LE DOYEN DE LA FACULTÉ

H. JÉRÔME

Vu le Permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

